

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1928-1929

N° 8

SUR LES ACIDES DE LA DIGITALE

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 19 Février 1929

PAR

ANDRÉ FOURTON

PHARMACIEN DE LA FACULTÉ DE PARIS
EX-INTERNE DES HOPITAUX
LICENCIÉ ÈS SCIENCES

JURY

MM. Em. PERROT, Président,
A. GORIS, Professeur,
SOMMELET, Agrégé.



SAINT-ÉTIENNE

IMPRIMERIE MODERNE STÉPHANOISE

1929

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1928-1929

N° 8

SUR LES ACIDES DE LA DIGITALE

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 19 Février 1929

PAR

ANDRÉ FOURTON

PHARMACIEN DE LA FACULTÉ DE PARIS

EX-INTERNE DES HOPITAUX

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

JURY { MM. Em. PERROT, Président,
A. GORIS, Professeur,
SOMMELET, Agrégé.



SAINT-ÉTIENNE
IMPRIMERIE MODERNE STÉPHANOISE

1929

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, *Doyen*, O. *, § I.
 PERROT, *Assesseur*, O. *, § I.
 G. DURSANT, *Secrétaire*, *, § I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. *, § I.	Cryptogamie et Microbiologie.
BEHAL, Membre de l'Institut, C. *, § I	Chimie organique.
PERROT, O. *, § I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIERE, O. *, § I.	Zoologie.
GRIMBERT, *, § I.	Chimie biologique.
LEBEAU, O. *, § I.	Pharmacie chimique.
DELEPINE, O. *, § I.	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, *, § I.	Toxicologie.
BOUGAULT, *, § I.	Chimie analytique.
GORIS, *, § I.	Pharmacie galénique.
GUERIN, *, § I.	Botanique générale.
TASSILLY, *, § I.	Physique.
N.	Chimie minérale.

Professeurs honoraires : MM. MOUREU, G. O. *, § I. et A. VILLIERS, *, § I.

CHARGÉS DE COURS

MM. DAMIENS, *, § I.	Minéralogie.
Marc HONNORAT, *, § I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, *, § I.	Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, *, § I.	MM. PICON, § I.
DAMIENS, *, § A.	FABRE, § A.
LUTZ, *, § I.	MASCRÉ, § I.
LAUNOY, O. *, § A.	FLEURY, § I.
HERISSEY, *, § I.	BACH, § I.
DELABY, *, § A.	



CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, *, § I.	Chimie générale.
SOMMELET, *, § I., FABRE, § A. : <i>agregés</i> ,	
	chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUEGES, § I.	Micrographie.
LEROUX, § I.	Physique.
DEVAL, § I.	Microbiologie.
HERISSEY, *, § I., DELABY, *, § A., et PICON, § I. :	
	<i>agregés</i> , chargés des travaux généraux de 4 ^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX, § I.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR EM. PERROT.

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
DIRECTEUR DE L'OFFICE NATIONAL DES MATIÈRES PREMIÈRES VÉGÉTALES.
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BOURCET.

A MES PARENTS.

A MA FEMME...

INTRODUCTION

Dans le travail qu'il a présenté comme Thèse de Doctorat à la Faculté de Pharmacie de Paris, le 5 mai 1928, M. Georges DUGUÉ a dit les raisons qui avaient amené M. le Prof^r Em. PERROT à prendre la direction d'une étude d'ensemble sur la question de la *Digitale*.

M. le Prof^r Em. PERROT ayant établi le plan général des recherches et guidé chacun vers une voie spéciale, c'est à sa bienveillance que nous devons d'avoir pu travailler, dans son Laboratoire, avec une mission parfaitement définie.

En face des innombrables publications traitant de la Digitale, il était indispensable de se limiter. Loin d'entreprendre une étude critique générale, rendue quasi impossible par le grand nombre des constituants de la drogue et les divergences de vue des auteurs, notre but fut d'éclaircir une partie du problème, dans l'espoir de faciliter les études ultérieures plus approfondies de chercheurs mieux qualifiés.

Nous avons donc tenté de préciser la nature chimique des divers corps désignés sous les noms d'acides *digitalique*, *antirrhinique* et *gallique*.

C'est avec l'espoir qu'il voudra bien longtemps encore

nous donner ses bienveillants conseils que nous remercions M. le Prof^r Em. PERROT, et en l'assurant de tout notre respect affectueux et sincère.

Que M. le Prof^r Albert GORIS et M. le Prof^r agrégé M. SOMMELET, qui ont bien voulu faire partie du Jury de notre thèse, acceptent aussi nos meilleurs remerciements.

Nous ayons le plus grand plaisir à assurer de toute notre reconnaissance M. le D^r Paul BOURCET, dont l'autorité éclairée, souriante et paternelle, fait un agrément du travail le plus ingrat.

Enfin, nous devons encore de nombreux remerciements à M. le D^r R. WEITZ, Chef du Laboratoire de Matière médicale à la Faculté de Pharmacie de Paris, pour le dévouement avec lequel il apporte son aide cordiale aux élèves.

PREMIÈRE PARTIE

HISTOIRE

des acides de la Digitale pourrée

précédée de notes

sur l'action cardiaque de la peau de crapaud

Dans le travail d'ensemble que désire faire aboutir M. le Prof^r PERROT et dont les différentes parties sont distribuées méthodiquement à divers chercheurs, notre ami et camarade DUGUÉ avait reçu mission de spécifier ce qu'il fallait entendre par *digitine*, et son étude, à laquelle j'ai déjà fait allusion, a définitivement fixé ce point, ainsi qu'il est facile de s'en assurer en parcourant sa Thèse de Doctorat.

Dans ce même travail, M. DUGUÉ a rédigé un historique fort documenté des recherches dont la Digitale a été l'objet; nous n'aurons donc pas à y revenir d'une façon générale, mais seulement à le compléter en ce qui concerne certains points ayant trait plus spécialement à nos investigations.

★ ★

I. — La peau de crapaud comme médicament cardiaque

La Digitale est aujourd'hui d'un usage courant; mais, bien avant qu'elle fût introduite dans la Thérapeutique, les cardiaques des siècles passés utilisaient un autre médicament, qu'il nous a semblé intéressant de sortir un instant de l'oubli. En effet, cette drogue est curieuse,

non seulement par son origine même (car, de nos jours, elle paraîtrait répugnante à nombre de malades quelque peu délicats), mais aussi par sa composition chimique, qui semblerait prouver que les remèdes populaires, dits de « bonne femme », ne sont pas toujours sortis de l'imagination d'une sorcière, mais peuvent être le résultat d'une expérience collective ancestrale et inconsciente. Ce remède, c'est la *peau de crapaud*.

Récemment, des études assez complètes ont été faites sur ce sujet. Autrefois, on croyait généralement à la toxicité du souffle du crapaud. Quelques expériences, en vue de contrôler ces affirmations, ont été répétées, mais avec l'urine ou l'intestin de l'animal, et ne donnèrent pas de résultat. L'utilisation du crapaud semble remonter à une haute antiquité : le D^r J. W. S. JOHNSON (1) rapporte des preuves de l'emploi du foie de crapaud dans la médecine de PLINE (2). Puis, il cite un livre de Maître NICOLAUS, sur les serpents, grenouilles et crapauds, datant de 1323 environ. Ambroise PARÉ (3) est le premier qui ait fait, semble-t-il, une étude spéciale sur les propriétés de cet animal. Il croyait à la morsure du crapaud (bien que celui-ci n'ait pas de dents), et signale des cas de défaillance du cœur par empoisonnement consécutif ; comme chacun, à cette époque, il admettait que le crapaud tirait sa toxicité des plantes et du sol. Ambroise PARÉ rapporte à ce propos une observation de son contemporain RONDELET (1507-1566), qui aurait vu une femme mourir pour « avoir mangé des herbes sur lesquelles un crapaud aurait haleté et jeté son venin ».

Dans le *Dictionnaire des Sciences médicales* (4), on trouve une citation de LACÉPÈDE, qui écrivait : « Il découle de la bouche du crapaud une bave qui peut infec-

(1) J. W. S. JOHNSON. — Les « Experimenta magistri Nicolai », *Bull. Soc. française d'Hist. de la Méd.*, mai 1911, 10, n° 6, p. 272 et p. 280-281.

(2) PLINE. — Histoire naturelle, XXXII - 50.

(3) Ambroise PARÉ. — Œuvres. 1575, liv. 21, chap. 31, p. 773.

(4) Dictionnaire des Sciences médicales. Paris, 1813, 7, p. 320.

ter les herbes et les fruits sur lesquels il passe, de manière à incommoder ceux qui en mangent sans les laver. » Puis, on en vint à se servir du crapaud comme médicament. Dans ce même dictionnaire, nous trouvons les renseignements suivants : « La poudre qu'on obtient par la combustion de ce reptile (!) a été regardée comme un excellent diurétique. SONENANDER raconte qu'une femme de Rome, voulant se débarrasser de son mari, depuis longtemps hydropique, lui fit prendre de la poudre de crapaud qu'elle croyait vénéneuse et qui le guérit radicalement. » L'ouvrage renvoie à un travail de PAULLINI (1686), affirmant l'efficacité du crapaud dans l'hydropisie, les maladies de la tête, de la poitrine, de l'abdomen et dans la peste. Et l'auteur de l'article termine en écrivant qu'il se serait abstenu de consacrer une page au crapaud s'il ne l'avait vu mentionné dans plusieurs matières médicales justement estimées et dans les pharmacopées les plus modernes : c'était en 1813 ! Dans la *Médecine aisée* (1), il est assuré que le crapaud sec appliqué sur le cœur est un puissant préservatif contre la malignité de l'air. Et l'Europe n'était pas la seule consommatrice de crapaud, si l'on en croit l'*Histoire des Drogues et Espiceries* (2) : « Les Indiens les font rôtir et les mangent. »

Pour donner une idée des préparations de cet étrange médicament, nous citerons le *Dictionnaire des Drogues* (3), dont une phrase les résume toutes : « Les vieux Dispensaires de Pharmacie prescrivaient de laver des crapauds dans du vin blanc, de les vider de leurs intestins et de les faire sécher ou de les préparer par la combustion dans des vaisseaux fermés. On en faisait une huile par décoction dans l'huile d'olive. Enfin, on pensait qu'en les faisant bouillir tout vivans (*sic*) dans le baume tranquille, on augmentait les propriétés sédatives de cette préparation. »

(1) LE CLERC. — *La Médecine aisée*, Paris, MDCXCVI, p. 41.

(2) MDCXIX, p. 160.

(3) A. CHEVALIER et A. RICHARD. — *Dictionnaire des Drogues simples et composées*. Paris-Bruxelles, 1827, II, p. 217.

DELAMAZIÈRE (1) cite un cas d'empoisonnement attribué au crapaud et conclut : « Les particules tant subtiles que grossières du poison étaient adhérentes aux feuilles des plantes dont les personnes firent usage. Dans le cas que je rapporte, ce ne sont que les parties les plus subtiles répandues dans l'atmosphère qui agissent : ce fait prouve donc que le poison est très pénétrant, puisqu'attiré par la seule inspiration, il produit des accidents si fâcheux. »

En 1768, il est encore fait une étude du crapaud par LAURENTIUS (2). On trouve encore une étude sur le venin du crapaud dans PELLETIER (3) et une autre dans DUMÉRIL et BIBRON (4).

En 1851, GRATIOLET et CLOËZ (5) font une étude du suc des pustules du crapaud : des oiseaux ont été tués sans convulsion et en quelques minutes par injection de ce venin.

En 1852, les mêmes auteurs (6) publièrent que le venin desséché garde sa toxicité très longtemps, que sa substance active est soluble dans l'éther, non albuminoïde et peut-être de nature alcaloïdique.

VULPIAN (7), à son tour, étudia le venin du crapaud et son action physiologique sur le cœur.

En 1877, dans une publication de FORNARA (8), nous

(1) DELAMAZIÈRE. — Observations sur le venin de crapaud. *Journ. de Méd., Chir. et Pharm.*, sept. 1761, 15, p. 220.

(2) LAURENTIUS. — Specimen medicum, exhibens synopsis reptilium. Vienne, 1768, p. 113-133.

(3) PELLETIER. — *Journ. de Méd., Chir. et Pharm.*, Paris, 1817, 40, p. 75.

(4) DUMÉRIL et BIBRON. — Erpétologie générale, ou Histoire naturelle complète des Reptiles. Paris, 1834, 1, p. 205.

(5) P. GRATIOLET et S. CLOËZ. — Note sur les propriétés vénéneuses de l'humeur... du Crapaud commun. *C. R. Ac. Sc.*, avril 1851, 32, p. 592-595.

(6) P. GRATIOLET et S. CLOËZ. — Nouvelles observations sur le venin contenu dans les pustules cutanées des Batraciens. *C. R. Ac. Sc.*, mai 1852, 34, p. 729-731.

(7) VULPIAN. — Sur le venin du crapaud commun. *C. R. et Mém. Soc. Biol.*, nov. 1854, 2^e s., 1, p. 133-138.

(8) D. FORNARA. — Sur les effets physiologiques du venin de crapaud. *Journ. de Thérap. de GUBLER*, 1877, 4, p. 929-938.

trouvons une étude très complète. Il y est dit notamment : « Le cœur des grenouilles montre des perturbations ventriculaires; si la dose n'a pas été excessive, le cœur se montre plus lent, plus énergique et régulier. Il y a dans l'empoisonnement une alternance de dilatactions faibles et de plus fortes. C'est le cas ordinaire de l'empoisonnement par la Digitale qui, du reste, présente aussi les variations susdites. Le cœur est en systole. Le venin de crapaud est, comme on le voit, très semblable à la Digitale. La bufidine de M. CASALI possédait une réaction analogue à la réaction caractéristique de la digitaline, réaction qu'on peut obtenir également avec le venin de crapaud. » Il signale la difficulté, indiquée également par VULPIAN, d'empoisonner le crapaud avec la Digitale. La conclusion est fort juste : « Si nous voulions admettre quelque fond de vérité dans les pratiques empiriques qui régnèrent dans le Moyen Age de la Médecine, nous pourrions retrouver le venin de crapaud, ou, du moins, des préparations qui lui doivent leur activité, en usage dans la médecine dans beaucoup des cas de maladie sus-indiquée. La médecine l'a rayé en raison de la répugnance qu'il provoque », mais l'auteur ne dédaigne pas de le proposer comme médicament.

En 1884, CALMELS (1) fait une étude chimique détaillée de ce venin, et conclut que les corps qu'il y a trouvés sont des poisons systoliques d'une puissance extraordinaire.

Une analyse très minutieuse du venin de crapaud a été faite ensuite par PHISALIX et BERTRAND (2).

FAUST (3) fait un historique très complet de la question, une comparaison des principes actifs du venin,

(1) G. CALMELS. — Sur le venin des Batraciens. *C. R. Ac. Sc.*, 1894, 98, p. 536-539.

(2) PHISALIX et G. BERTRAND. — Recherches sur la toxicité du sang du crapaud commun. Contribution à l'étude de la sécrétion interne des glandes à venin. *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, Paris, 1893, 5^e s., 5, p. 511.

(3) E. S. FAUST. — Ueber Bufonin und Bufotalin, die wirksamen Bestandtheile des Krötenhautdrüsensecretes. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1901, 47, p. 278-310.

bufonine et bufotaline, avec ceux de la Digitale, et établit un rapport entre les effets pharmacologiques du venin avec sa parenté saponinique.

Enfin, WIELAND (1), dans un travail considérable, a démontré que la bufotoxine est un dérivé d'une tétraoxylactone non saturée, possédant quatre groupes oxhydryle, dont deux sont libres, le troisième éthérifié par de l'acide acétique et le quatrième par de la subéryl-arginine.

La comparaison des formules détaillées : du *digitalinum verum* $C^{24}H^{34}O^3 (O C^6 H^{11} O^5) (O C^7 H^{13} O^4)$ et de la bufotoxine $C^{24}H^{34}O^4 (O.CO.CH^3) (O CO C^{13} H^{20} O^3 N^4)$, rend compte du rapport qui existe entre leur constitution chimique et leur action pharmacologique : ces deux substances dérivent d'une même lactone non saturée $C^{24}H^{36}O^2$, l'une (*digitalinum verum*) contenant trois oxhydryles et l'autre (bufotoxine) en contenant quatre.

Enfin, l'hexahydrodigitaligénine, préparée à partir du *digitalinum verum* de KILIANI, fondant à 186-187° et de formule $C^{24}H^{38}O^3$, est isomère de la bufotalane, substance saturée obtenue par hydrogénation catalytique du bufotaliène $C^{26}H^{30}O^3$, lactone non saturée qui possède d'ailleurs le noyau moléculaire de la bufotoxine, à partir de laquelle elle se forme lorsqu'on fait bouillir cette dernière avec de l'acide chlorhydrique étendu.

Nous nous excusons de la longueur de cet exposé, un peu en dehors de notre sujet; mais le parallélisme si frappant entre les deux poisons, qui explique l'utilisation ancienne d'un agent curatif sans cela inexplicable, nous a paru intéressant à mettre en évidence.

(1) H. WIELAND et R. ALLES. — Ueber den Giftstoff des Kröte. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1922, 55, p. 1789-1798.

II. — La Digitale

Les préparations de crapaud étaient encore en usage quand la Digitale fut décrite et utilisée. Et cependant, d'après certains auteurs, cette plante était connue de l'Antiquité : dans PLINE et dans VIRGILE, il est question d'une herbe appelée *Bacchar* (baccharis), dont la description ressemblerait fort à celle de la Digitale. Toujours est-il qu'on ne trouve trace de cette drogue dans la littérature qu'au début de la Renaissance. FUCHS (1) et TRAGUS (2), vers le milieu du XVI^e siècle, ont décrit la plante. Le premier lui donna son nom, en faisant remarquer qu'à l'époque elle ne possédait aucun nom grec ou latin; on la considérait alors comme un médicament violent. Elle fut inscrite dans la Pharmacopée de Londres en 1650. Les premières recherches sur son action thérapeutique (1765-1777) et son introduction dans la pratique sont dues surtout à WITHERING, botaniste et médecin anglais. Le mot anglais *Fox-glove* passe pour dérivé de l'anglo-saxon *Fowglew* (musique de renard), par allusion à un ancien instrument de musique qui consistait en une clochette suspendue à un support recourbé en arc (*Prior popular names of British Plants*, 2^e éd. 1870/84).

Les principales espèces de Digitale décrites sont les suivantes : *D. purpurea* L., *D. lutea* L., *D. ambigua* Murr. (*grandiflora* Lamk), *D. épiglottis* Brera (*laevigata* Lamk), *D. ferruginea* L., *D. cochinchinensis* Lour., etc., etc...

Les noms vulgaires furent très variés, comme ceux des plantes facilement remarquées pour leur forme ou leur couleur. Les principaux sont : *gant de bergère*, *gant de Notre-Dame*, *queue de loup*, *dé de Notre-Dame*, *grande digitale*, *gantelet*, *gantelée*, *gantelier*, *doigtée*, *gandio*, etc...

(1) L. FUCHS. — De Historia Stirpium. Basileae, 1545, p. 892.

(2) TRAGUS. — De Stirpium... nomenclaturis, 1552, p. 888-889.

La Digitale a été utilisée dans nombre de maladies. Le *Dictionnaire universel de Matière médicale* (MÉRAT et DE LENS, 1830) la conseille dans l'hydropisie (le cra-paud était aussi très recommandé dans ce cas), les maladies de cœur, l'asthme, la phtisie, la scrofule, les inflammations, les fièvres, les hémorragies et les névroses.

Par le nombre des formes galéniques sous lesquelles on employait cette drogue, on voit combien, de tout temps, elle a occupé l'esprit des médecins, des chimistes, des physiologistes et des apothicaires. Dans les divers traités et formulaires, nous trouvons, en effet, les procédés de préparation des formes suivantes : *poudre, infusion, suc, sirop, pilules, sirop d'alcoolature, extrait aqueux, extrait alcoolique, suc épaissi, teinture alcoolique, teinture éthérée, alcoolature*. En Angleterre, on a préconisé le *vin*, le *sirop* et l'*oxymel de digitale*. A l'extérieur, elle a été utilisée, à l'état de poudre macérée dans la salive, en frictions sur la face interne des cuisses et en pommade avec l'axonge. Chaque nouvelle « digitale » a donné lieu, bien entendu, à la fabrication d'un sirop et d'une potion de digitale.

Depuis, bien des études ont été faites sur la Digitale et les discussions engagées furent souvent dépourvues d'aménité, car, à côté de leur caractère scientifique, elles revêtaient parfois une allure de querelle entre nationalités. Il en est résulté la *complexité la plus extravagante* qui ait jamais régné sur un problème de chimie végétale : à titre de curiosité, nous rapporterons une liste des noms relevés dans la littérature, chacun d'eux s'appliquant, la plupart du temps, à des corps différents suivant les auteurs et en exceptant tous les noms de constituants secondaires, tels que sels, chlorophylle, etc., etc. :

Adigan, acrodigitale, anhydrodigitoxigénine, acide anhydrodigitique, anhydrodigitaligénine, anhydrodigitale, acide désoxydigitogénique, digine, digital, digitalacrine, digitaléine NATIVELLE, digitaléine SCHMIEDEBERG, digitaléine BUIGNET, digitaléine HOUDAS,

digitalène, digitalétine, digitaliérine, digitalidine, digitalosine, digitaligénine, digitaline amorphe, digitaline cristallisée, digitalinum verum, digitalinum cristallissatum, digitaline HENRY, digitaline HOMOLLE et QUÉVENNE, digitaline KILIANI, digitaline LANCELOT, digitaline LEBOURDAIS, digitaline SCHMIEDEBERG, digitaline WALZ, digitaline KOSSMANN, acide digitalinique, acide digitalique, acide antirrhinique, digitalinum germanicum, digitalirésine, digitalirétine, digitaloïne, digitalone, acide digitalonique, digitalose, digitoxose, digitalosmine, digitasoline, digitine, digitoflavone, digitogénine, acide digitogénique, acide digitoléique, digitonéine, digitonine KILIANI, digitonine SCHMIEDEBERG, digitophylline, digitorésine, acide digitique, digitoxigénine, digitoxine CLOETTA, SCHMIEDEBERG, KILIANI, acide digitoxinique, acide digitoxonique, digisaponine, acide digique, acide disgénique, gitaline, hydrogitaline, gitine, glucodigitaline, acide hydrodigitique, acide oxydigitogénique, paradigitogénine, pseudodigitoxine, toxiginone, toxirésine, et d'autres encore qui nous ont échappé.

Ce fatras nécessiterait un triage sérieux. D'après les travaux les plus récents, voilà ce qui reste certain quant aux principes importants :

Digitalinum verum (graines);
Digitonine;
Gitaline de KRAFT;
Digitine DUGUÉ (= Gitogénine WINDAUS et BRUNEKEN = Gitine de TAMBACH);
Gitine de KRAFT;
Gitoxine (feuilles) (= Anhydrogitaline de KRAFT = Bigitaline crist. de CLOETTA);
Gitonine de WINDAUS et SCHNECKENBURGER, 1913.

On a jusqu'ici isolé avec certitude de la Digitale trois poisons cardiaques actifs : le *digitalinum verum* des graines, la *digitoxine* et la *gitoxine* des feuilles : Ces trois corps sont des glucosides, à fonction lactone; ils sont neutres, mais sous l'influence de la potasse alcoolique, ils se transforment en des sels de potassium des oxyacides correspondant à ces lactones.

Enfin, un travail intéressant de WINDAUS (1), qui jette une lumière nouvelle sur la chimie de la Digitale. Il prouve que les aglucones des glucosides cardiaques sont tous des corps en C^{23} .

Digitoxine = digitoxigénine $C^{23}H^{34}O^4$ + 3 digitoxose — 3 H^2O .

Gitoxine = $C^{23}H^{34}O^5$ + 3 digitoxose — 3 H^2O .

Digitalinum verum = $C^{23}H^{34}O^3$ + 1 glucose + 1 digitalose — 2 H^2O

Gitaline = $C^{23}H^{36}O^6$ + 2 digitalose — 2 H^2O .

Et cependant... sur la digitonine de SCHMIEDEBERG et KILIANI (1875), les auteurs discutent encore pour savoir si celle des feuilles est semblable à celle des graines.

Quant à la digitaline cristallisée de NATIVELLE, son identité avec la digitoxine, pour être probable, n'est pas certaine. Tant que ce produit sera désigné sous le nom de digitaline de tel ou tel auteur, tant que sa formule sera discutée, on devra continuer à chercher les caractères qui lui assureront enfin une définition strictement précise.

L'existence de la digitalexine est encore moins certaine. Ce corps, en effet, n'est qu'un mélange.

On ne peut accuser cette manière de voir de trop de scepticisme. La question, en effet, est loin d'être épuisée. WINDAUS, dans le travail précédemment cité, reprend tous les travaux de CLOETTA et les critique de telle façon, qu'on peut encore se demander où est la vérité!

On voit combien il est temps qu'intervienne une solution définitive et, souhaitons-le, internationale. Ce serait faire un grand pas en avant que de mettre au point une préparation qui contiendrait toute l'activité de la Digitale, en partant de plantes cultivées régulièrement et stabilisées, une préparation type qui représenterait tous les corps actifs de la drogue, une sorte de « *totum* ». Cette question est actuellement à l'étude au Laboratoire

(1) A. WINDAUS. — *Nachrichten des Gesellsch. der Wissenschaften zu Göttingen, Mathemat. Physikalische Klasse*, Séance du 20 juil. 1928.

Oléandrine = $C^{23}H^{34}O^5$ + 1 digitalose — 1 H^2O

Cymarine = $C^{23}H^{32}O^6$ + 1 cymarose — 1 H^2O

Strophantine Kombé = $C^{23}H^{36}O^6$ + 1 cymarose + 1 glucose — 2 H^2O

de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie. Grâce à ce *totum*, il pourrait être établi un étalonnage physiologique invariable, qui permettrait enfin d'avoir un médicament d'activité constante, préférable sans doute aux glucosides isolés, puisque l'activité de la plante est toujours différente de celle des glucosides qu'on en retire et généralement supérieure à celle-ci, toutes choses égales d'ailleurs.

Après cet aperçu général, nous exposerons maintenant l'histoire des questions qui font plus spécialement l'objet de ce travail.

Lorsqu'on lit avec attention les innombrables notes qui ont été publiées sur la Digitale depuis cent cinquante ans, on a l'impression que tous les auteurs, bien que critiquant d'une façon souvent peu courtoise leurs méthodes et leurs résultats réciproques, employaient sensiblement le même mode opératoire : Celui-ci consistait, sans exagérer beaucoup, à faire une sorte d'analyse immédiate : traitement de la drogue par tous les dissolvants possibles, et, après essai de divers réactifs, avec évaporations successives, le résidu *non amer* était de la matière extractive, le résidu *amer* était considéré comme de la digitaline..

Il n'était donc pas inutile de trier quelques-uns des noms qui encombrant la nomenclature et de chercher, par la reproduction scrupuleuse de certains des produits qu'ils désignent, à vérifier l'existence et les rapports de ces substances. Nous nous sommes arrêtés, pour notre part, à l'étude des acides digitalique, antirrhinique et gallique en vue de leur identification.

A) Histoire de l'acide digitalique

En 1824, LE ROYER (1) dit avoir vu au microscope, après évaporation d'une solution alcoolique de digitaline, « des cristaux prismatiques à base rhombe ». Outre les différentes formes dues à la réunion de ces cristaux, il observe des « cristallisations en barbe de plume comme on en voit en général avec les alcaloïdes ». Il est probable, d'après les descriptions que nous en donnerons plus tard, qu'il s'est trouvé en présence de ce que ses successeurs appelèrent acide digitalique.

Il semble que les acides digitalique et antirrhinique aient été décrits pour la première fois en 1844-1845 par Pyrame-Louis MORIN (2). Antérieurement, ces corps ont pu être préparés par divers auteurs au cours de leurs analyses. On peut le supposer d'après leurs descriptions, mais aucun ne leur a donné de nom, soit qu'ils n'y aient pas attaché d'intérêt, soit qu'ils les aient considérés comme des résidus.

Voici comment P.-L. MORIN décrit la préparation de son acide digitalique :

Les feuilles de digitale sont mises dans l'eau chaude de manière à obtenir une infusion, qui est acide. On évapore au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse; on ajoute alors de l'alcool à 92c/94c jusqu'à cessation de précipité. Après quelques jours de repos, il s'est formé un dépôt non amer (amer si l'alcool employé est trop fort). On filtre cet alcool, qui, distillé au B. M., donne un extrait. L'extrait additionné d'éther est porté au B. M. pendant une heure à une température voisine de l'ébullition. On recommence plusieurs fois. Les teintures acides étherées contiennent un principe amer ou digitaline et l'acide digitalique. L'extrait finit ainsi par perdre presque

(1) LE ROYER. — (*Bibl. Univ. Genève*, 1824, 26, 102... *Schweigers Journ. f. Chem. u. Phys.*, 1824, 42, p. 110. *Berzelius Jahresb.*, 1826, V, 245).

(2) P.-L. MORIN. — *Recherches sur la digitale pourprée. Société médicale de Genève*, 1844 et *Journ. de Pharm. et Chimie*, 1845, 3^e s., 7, p. 294-301.

entièrement son amertume. Dans l'éther, on ajoute de la baryte d'heure en heure; il se forme un précipité jaunâtre et on cesse l'addition de baryte quand le tournesol bleuit au contact prolongé de la teinture.

Par filtration, on obtient un liquide qui retient la digitaline. Le précipité recueilli est lavé à l'éther pour enlever l'amertume, puis par l'alcool à 92° jusqu'à ce que celui-ci ne se colore plus. Le précipité est ensuite décomposé par l'acide sulfurique dilué, sans excès. La solution acide, rougeâtre, obtenue par filtration est distillée en partie avec précaution, puis refroidie. Le précipité brun qui se forme est décanté et de l'alcool à 95° est ajouté à la solution pour précipiter le digitalate de baryum ayant échappé à la décomposition. On filtre, on évapore en évitant le plus possible le contact de l'air. Une reprise par l'alcool donne le produit blanc.

Propriétés. — L'acide digitalique est soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther, cristallise en aiguilles, surtout à partir de la solution alcoolique; chauffé, il provoque la toux; la chaleur le noircit et il fond sans résidu; l'air et la lumière le colorent en brun.

Une solution d'acide dans l'eau, évaporée au B. M., donne une substance noire acide, soluble dans l'alcool, peu dans l'éther, insoluble dans l'eau.

Il possède une saveur acide non désagréable, rougit le tournesol, chasse l'acide carbonique de ses combinaisons et se combine aux oxydes basiques. MORIN en a préparé les sels de soude, de potasse, de magnésie, de chaux, de zinc, de plomb, de cuivre et d'argent.

MORIN avait d'ailleurs été précédé, pour une partie de ses opérations, par Barth. TROMMSDORFF (1) : « Une partie de digitale fraîche pulpée avec un peu d'eau est pressée, de façon à obtenir un suc vert. Le suc chauffé légèrement se clarifie et devient brun. On passe sur une toile et on évapore. Après refroidissement, on additionne d'alcool à 80° jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de trouble. Il se précipite une assez forte quantité d'une matière visqueuse, jaunâtre, qui fut recueillie et lavée à l'alcool. Les solutions alcooliques furent évaporées à basse température; il en résulta un extrait amer déliquescent... » Ensuite, leurs procédés divergent.

(1) J. Barth. TROMMSDORFF. — Ueber das Digitalin. *Arch. der Pharm.*, 1837, 2^e s., 10, p. 120-124.

En 1850, WALZ (1) cite le travail de MORIN, et écrit à ce propos qu'il a « cherché sans succès à obtenir l'acide digitalique de MORIN ». Nous verrons, au cours de l'étude de l'acide digitalique, pour quelles raisons WALZ n'a pu le reproduire.

En 1854, dans leur *Mémoire sur la Digitale*, HOMOLLE et QUÉVENNE (2), résumant la composition qu'ils attribuaient à la drogue, citent l'acide digitalique, mais, n'en faisant nulle part l'étude, il est probable que ces deux auteurs n'ont pas contrôlé l'existence de ce corps.

FLUCKIGER (3) écrit à propos de l'acide digitalique : « En répétant les expériences de MORIN, il me semble que les résultats qu'a obtenus cet auteur sont dus à la présence de traces d'acide malique. »

Dans le *Dictionnaire de Physiologie* (4), le Prof^r G. POUCHET parle de l'acide digitalique de MORIN et dit à ce propos : « Il joue probablement un rôle efficace dans la dissolution par l'eau des glucosides actifs » ; et plus loin : « les glucosides actifs, digitaline et digitaléine, étant plus facilement solubles dans des solutions aqueuses d'acides organiques que dans l'eau pure, même en présence de la digitonine et des matières albuminoïdes, il est fort probable que l'acide digitalique joue un rôle efficace à cet égard dans le traitement de la digitale par l'eau ». Mais sur la nature chimique du corps, il n'est donné aucune indication.

En 1913 enfin, Louis KOLIPINSKI (5) publia une longue étude sur un corps préparé par lui et qu'il appelle *acide digitalique*. Il ne cite nulle part les travaux de MORIN. La préparation et les propriétés du corps qu'il décrit ne correspondent d'ailleurs en rien au produit préparé par ce dernier. L'acide de KOLIPINSKI contient

(1) G. F. WALZ. — Beitrag zur chemischen Kenntniss der Scrophularineen. *Jahrb. f. prakt. Pharm.*, 1850, 21, p. 29-46.

(2) HOMOLLE et QUÉVENNE. — *Mémoire sur la Digitale*, Paris, 1854.

(3) F. A. FLUCKIGER. — *Pharmakognosie*, 3^e édition, 1891, p. 674.

(4) G. POUCHET. — Art. « Digitale », in *Dictionnaire de Physiologie* de Ch. RICHET, Paris, 1898, V, p. 3 et 4.

(5) L. KOLIPINSKI. — On digitalic acid. *Interstate medical Journ.*, 1913, 20, p. 1117.

cependant, pour partie, l'acide digitalique de MORIN, mais c'est à l'état d'impureté, impureté accompagnée d'ailleurs de bien d'autres, dont la moindre est la chlorophylle.

Nous citerons les passages les plus importants du travail de KOLIPINSKI. Dans l'introduction, nous trouvons cette affirmation : « Théoriquement, l'acide digitalique peut être considéré comme la source des principes variés trouvés dans la Digitale : digitaline (= digitoxine), *digitalinum verum*, digitaléine, digitine et digitophylline. »

KOLIPINSKI considère que la couleur verte de la feuille est due à son acide-résine que certains, dit-il, ont confondu avec la chlorophylle et qu'ils ont, à tort et sans expérience, considéré comme inerte : « L'acide digitalique est le moins toxique de ces corps et il est aussi le plus pur dans ses effets sur le cœur. Les auteurs qui ont travaillé cette question ont été induits en erreur par cette idée que la structure cristalline devait être la condition essentielle de la stabilité chimique et de l'activité thérapeutique. »

Voici quelles sont les trois techniques d'extraction que donne l'auteur :

1° On extrait la poudre de feuille par l'éther; les macérations doivent être répétées environ une semaine, en enlevant le liquide chaque jour ou tous les deux jours et en le remplaçant par de l'éther frais jusqu'à ce que ce dernier ne se colore plus qu'en vert pâle. La première portion du liquide soutiré est d'un vert foncé; par macérations répétées, il s'éclaircit considérablement. L'éther est distillé, la résine impure reste comme une substance demi-ferme, noire en masse et possédant une forte odeur de plante sèche;

2° La résine peut être obtenue à partir d'un extrait fluide, par évaporation, en ajoutant du charbon animal purifié jusqu'à ce qu'il se forme une masse solide qu'on sèche par exposition à l'air ou à 100° F. Quand la masse est sèche et granuleuse, l'éther est alors employé comme précédemment;

3° La poudre de feuille est mise à digérer avec une forte solution de soude dans l'eau. Au bout de vingt-quatre heures, on dilue avec de l'eau jusqu'à ce qu'on puisse filtrer et passer à travers un tampon de coton. On ajoute de l'acide sulfurique dilué jusqu'à un degré d'acidité marqué. L'acide-résine se sépare

sous forme d'un précipité flocculeux vert. Le sédiment s'étant formé après quatre heures, le liquide clair est décanté et le précipité lavé à l'eau. L'acide-résine ainsi préparé est une masse vert-gris clair. « Il n'est pas dans un état de grande pureté, mais suffisant pour être utilisé en pratique médicale pour produire tous les effets de la digitale sur le cœur. »

Le digitalate est le sel de sodium de cet acide; on le prépare de la manière suivante :

1° La résine impure est traitée par la soude par trituration et de l'eau est ajoutée en petite quantité jusqu'à ce que toute la dissolution de la résine soit faite. Le tout est filtré et laissé en repos pour évaporation à la température ordinaire ou à 100° F. Ce procédé demande cinq à six jours. Le résidu est une masse vert foncé avec de longs cristaux blancs en éventail. Quand tout est sec, on met en poudre et on traite par l'éther jusqu'à ce qu'il ne se colore plus. L'extrait éthéré contient la digitoxine et la résine de digitale, mais pas de *digitalinum verum*, ni de digitonine. Ce résidu est alors traité par de l'alcool à 95 % en répétant jusqu'à ce que le digitalate soit complètement dissous. L'abondant résidu insoluble est du carbonate de soude. Les solutions filtrées et mélangées sont évaporées à une chaleur très douce. Le digitalate reste sous forme d'une masse vert sombre de lamelles lustrées non cristallines;

2° Quand le digitalate est préparé à partir de l'acide-résine précipité par l'acide sulfurique de la solution alcaline de feuilles, la résine obtenue d'abord est lavée à l'eau, séchée et lavée à l'éther, puis combinée à la soude caustique, dissoute dans l'eau, évaporée et traitée à l'éther pour en extraire la digitoxine. On dissout enfin dans l'alcool, on filtre et on évapore. Le digitalate de soude obtenu par cette méthode est moins dense et se présente comme une poudre peu colorée.

KOLIPINSKI ne fut même pas le premier à imaginer semblable préparation : en 1830, MEYLINK (1) a tenté d'isoler la digitaline de LE ROYER, mais, écrit-il, « comme cet auteur chauffait avec de la potasse l'extrait éthéré de digitale, il n'a pu obtenir que des produits de décomposition ; il obtient une masse extractive, soluble dans l'eau qui, par évaporation, donne un extrait brun ».

Selon KOLIPINSKI, l'acide digitalique, quand il est

(1) MEYLINK. — Ueber das Digitalin. *Buchner Repertorium f. Pharm.*, 1828, 28, p. 237-245.

fraîchement préparé par décomposition du digitalate, est en grains jaunes, soluble dans l'alcool, auquel il donne une couleur jaune brillante; il ne présente pas de formes cristallines; la détérioration et l'inactivité de la digitale conservée trop longtemps sont une preuve indirecte lumineuse que l'acide-résine est le vrai principe actif.

KOLIPINSKI donne ensuite une longue liste des propriétés et des réactions de l'acide digitalique et des digitalates : propriétés et réactions souvent différentes pour le digitalate vert et pour le digitalate fauve. On y trouve, entre autres indications, que l'acide digitalique traité par les acides forts donne du glucose; « ...Cette observation prouve que la résine de digitale, l'acide digitalique, abandonne du glucose avec les acides minéraux forts comme font tous les glucosides. »

Citant les travaux de DEJEAN, il caractérise l'acide digitalique par la teinture d'orcanette, le considérant comme un résinoïde ; de même, l'élimination dans l'urine est mise en évidence par la teinture d'orcanette.

KOLIPINSKI pratique des essais physiologiques en arrosant des plantes en pot avec une solution de digitalate de soude, et en les comparant à des plantes arrosées avec de l'eau de rivière : les plantes traitées dépérissent vite, surtout la Digitale.

Bien qu'au début de son travail KOLIPINSKI ait écrit : « le digitalate en solution n'est pas susceptible de laisser développer les champignons ni les micro-organismes », il décrit plus loin l'expérience suivante : une urine humaine est additionnée de digitalate de soude; après trois jours à la température d'été, le tube contenant du digitalate est en proie à une fermentation ammoniacale ; le tube témoin est moins trouble, sent moins mauvais et fermente moins.

La série des expériences physiologiques continue sur des blattes, des sauterelles et des mouches. Leurs faits et gestes, après immersion dans quelques gouttes de solution, sont minutieusement notés, puis viennent des expériences sur l'écrevisse, le têtard, la grenouille et

enfin les petits mammifères. L'auteur constata l'invariable arrêt du ventricule gauche en systole. « ...La déclaration si souvent faite que le cœur des mammifères est généralement trouvé *en diastole* (!) dans les empoisonnements digitaliques, est du moins incorrecte pour ce qui est du cœur de cobaye et de l'acide digitalique. L'arrêt systolique observé avec l'acide-résine montre en tout cas que ce principe actif a des propriétés fixes, identiques et dénuées d'effet secondaire et surajouté. »

Suit une énumération des maladies dans lesquelles l'acide digitalique a obtenu plein succès : mélancolie, delirium tremens, alcoolisme chronique, manie alcoolique, fatigue, névralgie du trijumeau venant de la faiblesse du cœur, artères et cœur congénitalement faibles, myocardite chronique, dégénérescence graisseuse du cœur, sténose et reflux de l'aorte et des valvules mitrales, cœur dilaté de la bronchite chronique, asthme spasmodique, néphrite chronique, obésité, éclampsie puerpérale avec faiblesse du cœur, pneumonie, collapsus, dilatation du cœur après masturbation ou faiblesse après pollution nocturne, intolérance du cœur pour le tabac et la digitale, arthritisme déformant, artério-sclérose, tabès spinal des vieillards, péricardite adhésive, urticaire chronique, tachycardie, angine de poitrine, asthme cardiaque, asthme humide et œdème pulmonaire aigu dû à une lésion organique du cœur.

La conclusion est que *la Digitale étant toxique et active, l'activité serait due à l'acide digitalique, et la toxicité à la digitoxine.*

Une action aussi merveilleuse devait soulever des curiosités.

Thomas STEPHENSON (1), au début de 1914, présenta, en le résumant, le travail de KOLIPINSKI, mais sans le critiquer.

Le 14 mars 1914, M. GORDON SHARP (2) fit, à son

(1) Thomas STEPHENSON. — Note on digitalic acid. *Pharm. Journ.* 1914, 4^e s., **38**, p. 165.

(2) G. SHARP. — Is digitalic acid the active principle of the Digitalis plant? *Pharm. Journ.*, 1914, 4^e s., **38**, p. 360.

tour, paraître une note intitulée : *L'acide digitalique est-il le principe actif de la Digitale?* Pour contrôler l'activité de cet acide, SHARP fit la préparation suivante : il épuise par l'éther une poudre de digitale de toxicité connue ; le résidu d'évaporation est dissous dans la soude, neutralisé par l'acide sulfurique, et le produit est repris par l'alcool à 60° pour représenter une teinture égale en force à la teinture de digitale de la Pharmacopée britannique. La feuille pulvérisée qui avait été privée de son acide digitalique fut percolée avec de l'alcool et amenée à représenter une teinture officinale de digitale. Des expériences physiologiques lui prouvèrent que la teinture faite avec les feuilles privées de leur acide digitalique était restée active, alors que la teinture provenant du produit de KOLIPINSKI ne l'était pas.

SHARP conclut, d'ailleurs modestement, en demandant qu'en face de ces résultats opposés, un autre chercheur les départage.

En 1914 encore, SMITH (1) appuie la conclusion de SHARP : se servant de feuilles de Digitale d'ALLEN, il en extrait l'acide digitalique par la méthode de KOLIPINSKI et, de la masse résiduelle, il prépare une teinture en suivant les prescriptions de la Pharmacopée américaine. Il fait ensuite une teinture avec les feuilles épuisées à l'éther. Les deux préparations furent alors essayées sur des grenouilles et des cobayes. La conclusion fut que l'acide digitalique est probablement inactif et que la préparation, faite à partir des feuilles qui en étaient privées, était aussi active que celle obtenue avec de la Digitale intégrale.

WALZ, bien avant ces deux derniers auteurs, avait d'ailleurs déjà fait des comparaisons analogues et signalé l'inactivité de la teinture éthérée.

BONJEAN (2) trouva aussi que la teinture éthérée de

(1) SMITH. — *Northwest Druggist*, 1914, 15, p. 13.

(2) J. BONJEAN. — Essais de toxicologie et de chimie pharmaceutique sur la digitale. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1843, 3^e s., 4, p. 21.

Digitale est bien moins active qu'une teinture faite avec de l'alcool faible.

Enfin, il serait inutile et fastidieux de citer les nombreux auteurs qui, au cours de leurs préparations, se sont, d'après les descriptions qu'ils donnent, trouvés, sans le savoir, en présence de l'acide digitalique ou de ses sels. On trouvera plus loin l'exposé des recherches que nous avons effectuées à ce sujet.

B) Histoire de l'acide antirrhinique

L'acide antirrhinique fut entrevu par plusieurs auteurs, avant ou après P.-L. MORIN qui, toutefois, lui donna le premier son nom. Parmi ces auteurs, certains se contentèrent de le citer, d'autres lui donnèrent une autre dénomination, d'autres enfin le décrivirent sans le nommer, aucun n'ayant vu l'identité de ces préparations diverses (1).

En 1812, HAASE (2) et REIN notent l'existence d'un mélange de résine et d'huile grasse.

En 1834, WELDING (3) décrit un corps, qu'il ne nomme pas, mais qui, selon toute vraisemblance, est celui qui sera désigné par la suite sous le nom d'acide antirrhinique.

Dans un article d'Auguste LE ROYER (4), on trouve le passage suivant : « On prend une livre de Digitale qu'on épuise totalement par l'éther. L'éther laisse un résidu résineux très amer qui insensibilise la langue quand on le mâche. En traitant par l'eau, une partie reste insoluble, présentant tous les caractères de la chlorophylle, mais restant un peu amère, même après des lavages répétés à l'eau chaude. L'extrait aqueux dérivé du résidu de l'éther rougit le tournesol. »

Nous établirons dans l'étude spéciale, réservée à l'acide antirrhinique, qu'on peut le retirer d'une matière

(1) On peut rapprocher de l'acide antirrhinique l'acide acétique que VAUQUELIN a trouvé dans le *Gratiola officinalis* en 1809 (*Ann. de Chimie*, 1809, 2^e sér., 72, p. 195).

MARCHAND en 1845 reprit cette étude de la Gratiolle et y trouva une substance qu'il nomma *Gratiolin* et qu'il reconnut « pour être à la Gratiolle ce que la digitaline est à la Digitale ». (*Journ. de Chim. médic.*, 1845, 21, p. 518).

(2) HAASE. — Thèse sur la Digitale pourprée. Leipzig, 1812.

(3) W. J. WELDING. — Remarques sur la digitale. *Journ. de Pharm.*, 1834, 2^e s., 20, p. 98-100.

(4) LE ROYER. — *Bibl. univ. de Genève*, 1824, 26, p. 102.

première presque semblable à celle de LE ROYER, que l'épuisement en est très long et la liqueur qui en résulte très acide. Voulant étudier plus à fond cette substance, LE ROYER s'égara, croyant avoir affaire à un alcaloïde.

DUMENIL (de Wimstorf) (1) obtint, « par évaporation d'un extrait éthéré, une substance si active qu'en en déposant un peu sur la langue, on obtient une saveur brûlante et durable ». C'est là encore le produit en question qui est en cause, mais l'auteur termine sa communication par ces mots : « Comme on le sait, ce corps a été désigné sous le nom de digitaline. »

Vers la même époque, dans un travail de RADIG (2), on relève la phrase suivante :

« La seconde partie de l'extrait aqueux de digitale est dissoute dans l'eau et épuisée à l'éther jusqu'à ce que celui-ci ne se colore plus ; on ajoute un peu d'eau à la solution éthérée et on distille tout l'éther ; la solution aqueuse restante est teintée en jaune ; à la surface, il y a des taches graisseuses vertes et elle est acide. On filtre la chlorophylle, on fait digérer la liqueur avec de l'oxyde de plomb, etc... »

RADIG a obtenu là le sel de plomb de l'acide qui nous occupe.

Barth. TROMMSDORFF, (3) déjà cité dans le chapitre précédent, écrit dans la relation de ses recherches :

« L'extrait obtenu par évaporation du suc privé d'albumine fut traité quatre fois par l'éther, qui se colora en vert pâle. On le distilla et il resta un liquide jaunâtre et de la chlorophylle attachée aux parois. Le liquide fut additionné d'eau et évaporé ; il s'en sépara des gouttelettes huileuses qui, à froid, se prirent en une résine jaune brun. Après filtration, on évapora doucement au b.m., et on obtint une masse jaune transparente d'une saveur désagréable. On la reprit dans un peu d'eau froide, ce qui donna une solution trouble d'où il se sépara à nouveau une matière résineuse. Après refroidissement, on filtre et évapore le

(1) D. DUMENIL. — Ueber ein angekündigtes Alkaloid der Digitalis purpurea Trommsdorff's N. Journ. f. Pharm., 1827, 14, 2^e partie, p. 277-278.

(2) RADIG. — In : ERRMANN, Das neueste... der Pharmacie, Wien, 1834, 2, p. 136-149.

(3) J. Barth. TROMMSDORFF. — Ueber das Digitalin. Arch. der Pharm., 1837, 2^e s., 10, p. 120.

filtrat au b.m.; on obtient une masse jaune qui, par redissolution, abandonne encore la résine. Il semble que, quand on l'évapore, la digitaline en solution se transforme en résine. Je ne continuai pas cette opération, car j'aurais finalement transformé toute ma digitaline. Le corps obtenu est soluble dans l'alcool et dans le mélange d'alcool et d'éther. La solution aqueuse filtrée est jaune foncé, très amère et à réaction acide. »

L'auteur a classé cette substance parmi les matières extractives acides. Cette matière extractive acide ne peut être autre chose qu'un mélange des acides que nous étudions, et les noms de « digitaline » et de « matière extractive » qu'il a donnés à ces préparations illustrent bien ce que nous disions au début de cet historique des recherches anciennes sur la Digitale, et justifie la nécessité d'études plus précises.

En 1845, P.-L. MORIN (1) décrit, à la suite de l'acide digitalique, ce corps nouveau d'une façon très succincte : il fait distiller l'eau dans laquelle baignent les feuilles de Digitale, jusqu'à ce que le distillat ne rougisse plus le papier bleu de tournesol. Le liquide distillé est saturé par le baryte, puis évaporé à sec au B.-M. Le produit sec obtenu, additionné d'une quantité égale d'acide oxalique, est distillé à une douce chaleur, ce qui donne un produit très odorant. On remet de l'eau dans la cornue, et on continue ainsi jusqu'à ce que le distillat n'ait plus d'odeur. En rectifiant au B.-M. sur du chlorure de calcium, le liquide qui passe est une solution aqueuse où nage l'acide huileux. C'est un acide volatil, huileux, soluble dans l'alcool, de saveur désagréable. Son odeur rappelle celle de la plante fraîche, et il est capable de provoquer des étourdissements et des maux de tête quand on le respire trop longtemps. C'est MORIN qui a donné à ce corps le nom d'acide *antirrhinique*.

HOMOLLE et QUÉVENNE (2), en 1854, citent dans leur *Mémoire sur la Digitale* l'acide antirrhinique de MORIN, mais probablement sans contrôle.

(1) P.-L. MORIN. — *Loc. cit.*

(2) HOMOLLE et QUÉVENNE. — *Mémoire sur la Digitale et la Digitaline*. Paris, 1854, p. 70.

WALZ (1) a décrit une substance qui est, dit-il, le principe odorant de la Digitale et qu'il nomme « *digitalosmine* ». C'est exactement le produit obtenu par MORIN et appelé par lui *acide antirrhinique*, et exactement aussi celui que nous allons étudier. Voici la préparation qu'indique l'auteur :

« Il passe, quand on distille à la vapeur, des feuilles sèches de la plante, un principe odorant. A partir de 80 livres, on peut en obtenir 8 grains. Le distillat légèrement acide est couvert de petites écailles graisseuses et les parois du récipient florentin en sont couvertes. Elles ont une odeur très nette de Digitale sèche; on les recueille en épuisant le distillat à l'éther, cet éther évaporé sur des verres de montre abandonne la digitalosmine sous forme d'un résidu jaunâtre, dont l'odeur est si nette qu'une trace suffit à communiquer l'odeur d'une infusion de Digitale à plusieurs litres d'eau chaude. Elle est à peu près insoluble dans l'eau froide; elle fond dans l'eau chaude; par agitation, l'eau devient laiteuse et l'émulsion se sépare ensuite. »

Le produit graisseux qui nageait sur la solution acide est une huile entraînée par la distillation, que MORIN avait également remarquée; la digitalosmine que WALZ obtient par évaporation est un mélange de cette huile et de l'acide antirrhinique.

WALZ, en 1853, semble avoir trouvé les acides formique et acétique dans *Linaria vulgaris* (*Jahrb. f. prakt. Pharm.*; 1853, 26, p. 296.).

En 1858, le même auteur parle sans autre explication de la présence d'acide antirrhinique dans *Gratiola officinalis*.

WALZ trouva, de plus, de l'acide valérianique dans le *Digitalis lutea* (2). Il avait approché de la solution, mais très incomplètement et sans s'occuper de la *Digitale pourprée*.

FLUCKIGER (3) parlant de l'acide antirrhinique de MORIN, dit :

« Obtenu en distillant les feuilles de Digitale à la vapeur; le produit distillé est saturé à la baryte et le sel de baryum,

(1) G. F. WALZ. — Ueber das riechende Princip der Digitalis purpurea. *Jahrb. f. prakt. Pharm.*, 1852, 24, p. 86-88.

(2) G. F. WALZ. — Weiterer Beitrag zur Kenntniss der Scrofularinen. *Digitalis lutea*. *Neues Jahrb. f. Pharm.*, 1857, 8, p. 322-324.

(3) F. A. FLUCKIGER. — Pharmakognosie, 3^e éd., 1891, p. 674.

éaporé, est distillé avec de l'acide oxalique; l'acide huileux qui passe dans ces conditions rappelle l'odeur de la Digitale fraîche. Mais l'acide antirrhinique doit être voisin de l'acide valérianique que POSCHKIS semble avoir retiré de *Digitalis grandiflora*, dont les constituants sont si voisins de ceux de *Digitalis purpurea*. »

Enfin, tout récemment, CLOETTA (1), dans sa publication sur la « *Préparation des substances actives contenues dans les feuilles de digitale et leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques* », dit, à propos d'une fraction qu'il a obtenue au cours de ses expériences :

« La partie soluble dans le mélange éther + éther de pétrole, est sûrement formée en partie de sucs huileux existant tout formés dans les feuilles ou résultant d'un dédoublement, ainsi que d'une substance à forte odeur d'acide butyrique. »

De même que dans le chapitre précédent, nous laissons de côté les travaux des divers auteurs qui ont fait, sans les nommer, des descriptions de corps s'éloignant plus ou moins de la question qui nous occupe.

(1) M. CLOETTA. — Die Darstellung und chemische Zusammensetzung der aktiven Substanzen aus den Digitalisblättern... *Arch. f. experim. Path. und Pharmacol.*, 1926, **112**, p. 261-342.

C) Histoire de l'acide gallique

Il vaudrait mieux écrire : histoire des corps colorables par le perchlorure de fer. En effet, la question des tanins étant restée très longtemps confuse et celle de la Digitale l'étant encore, on conçoit que le tanin de la Digitale soit demeuré une chose tout à fait imprécise. Nous montrerons, par son étude chimique, que ce tanin est d'une nature toute spéciale, mais c'est sa réaction avec le perchlorure de fer qui l'a fait confondre avec certains des corps colorables par ce réactif, et dénommer tanin, acide gallique, acide tannique.

Il semble que la raison pour laquelle les chimistes n'ont pu reconnaître la nature de ce corps soit la suivante : les alcalis ou les acides forts concentrés détruisent les glucosides, et la recherche de ceux-ci ayant toujours été la préoccupation dominante des chercheurs, aucun d'eux n'a attaché d'importance au résultat que donnerait le traitement de la Digitale par des réactifs aussi énergiques. C'est, au contraire, cette manière d'opérer qui nous a conduit à l'obtention du prétendu tanin de la Digitale, que nous y avons recherché dans le but de nous rendre compte de l'état dans lequel les glucosides se trouvent dans la plante.

L'acide gallique a été signalé, dans cette espèce, probablement pour la première fois par DULONG, d'Ashtafort (1), qui écrit :

« Pour préparer la digitaline, l'extract aqueux de feuilles sèches de Digitale est épuisé par l'alcool à 36° B. qui en extrait la digitaline, des tanins, de l'acide gallique et un sel de potassium. »

WATSON J. WELDING (2) trouva, dans les feuilles de Digitale, un principe particulier soluble dans l'alcool

(1) DULONG. — Extrait d'un mémoire sur la matière amère de la digitale pourprée. *Journ. de Pharm.*, 1827, 2^e s., 13, p. 379-383.

(2) Watson J. WELDING. — *Journ. of the Philadelphia College of Pharm.*, juin 1833, 5, p. 89.

et l'éther, de la gomme, du sucre, de l'acide gallique, etc., etc.

Selon BRAULT et POGGIALE (1), les feuilles de Digitale pourprée contiennent du tissu végétal, de la chlorophylle, de la résine, une huile concrète, une huile volatile, de l'amidon, de la gomme, du tanin, de l'oxalate de chaux et d'autres sels de calcium et de potassium.

HENRY (2), en 1837, fut le premier à faire une étude spécialement consacrée au tanin de la Digitale. Il opérait de la façon suivante :

« Dans une certaine quantité de suc filtré et bouillant, on ajouta du carbonate de magnésie jusqu'à ce qu'il cessa de rougir le papier de tournesol; il se fit une vive effervescence. On filtra la liqueur, qui fut amenée à l'état d'extrait sec, on la traite par l'alcool à 35° bouillant, jusqu'à ce que le dissolvant cesse d'être amer. Ce qui ne se dissout pas dans l'alcool forme les trois quarts de l'extrait sec et se présente comme une matière brune-noirâtre, insoluble dans l'alcool et dans l'éther, très soluble dans l'eau, d'une saveur légèrement salée, nullement amère. Les réactifs y font connaître la présence de la chaux et des acides gallique et hydrochlorique. »

Après avoir expliqué les phases d'une préparation compliquée, l'auteur écrit que « c'est cet extrait à siccité qui constitue le principe actif de la Digitale, qu'il nomme digitaline, corps que le premier (selon lui) il a signalé ».

Sa digitaline possède, dit-il, une saveur sucrée...

« ...Qui ne se développe qu'après que le liquide a été soumis à la chaleur; lorsqu'on le traite par H₂S et qu'il a été concentré, il perd cette saveur sucrée et devient amer, mais de nouveaux traitements par la chaleur ramènent cette saveur sucrée; de cette époque, il cesse de précipiter en noir le sulfate ferreux, bien qu'il n'ait pas encore été traité par l'acide oxalique ni par la magnésie calcinée. L'acide gallique subirait-il un changement dans sa composition? »

Dans un résumé, HENRY conclut : « *Le suc frais contient un principe amer que je nomme digitaline, uni à l'acide gallique;*

(1) BRAULT et POGGIALE. — Examen chimique de la digitale pourprée... *Journ. de Pharm.*, 1835, 21, p. 130-134.

(2) A. HENRY. — Sur le suc de Digitale pourprée. *Journ. de Pharm. du Midi*, 1837, 4, p. 306-314.

L'acide libre du suc est l'acide gallique;

Le suc contient du gallate de chaux et de l'hydrochlorate de chaux, et l'acide gallique et le principe amer s'y décomposent dans un laps de temps qui ne passe pas un an. »

Pour NATIVELLE (1), il n'y a pas de résine dans la Digitale. La substance regardée comme telle est la digitaline même, en combinaison avec l'acide tannique. Cette combinaison ne se sépare pas entièrement de la solution de l'extrait; il en reste encore dans la liqueur un certaine quantité qui semble ne devoir sa solubilité qu'à une moindre saturation de l'acide qui forme combinaison avec le principe actif. Ne pourrait-il pas se faire que ce soit un sous-tannate résultant d'un tannate neutre par la séparation du premier qui serait un sur-tannate? On est amené à cette supposition, car l'acide tannique ajouté à cette solution précipite ce qu'il restait de tannate digitalique. Le tannate digitalique ressemble à de la poix noire, il est peu soluble dans l'eau froide, l'eau chaude le dissout mieux, l'alcool faible le dissout complètement. Lorsque les tannates de digitaline sont conservés plusieurs semaines sous l'eau, il paraît se former de l'acide gallique; c'est grâce à cette transformation que WELDING a pu trouver de l'acide gallique dans des feuilles de Digitale probablement vieilles.

Dans son mémoire présenté à la Société de Pharmacie de Paris, HOMOLLE, résumant les travaux antérieurs, considère comme établis les points suivants : c'est dans la matière amère que se trouve le principe actif de la Digitale; cette matière amère est soluble dans l'alcool, peu dans l'éther. L'analyse a démontré, dans la Digitale, la présence d'un acide libre en partie et en partie combiné (probablement) avec le principe amer et se rapprochant de l'acide gallique.

(1) C.-A. NATIVELLE. — Sur la Digitaline. *Mém. à la Soc. de Pharm.*, Paris, 1844, p. 5.

HOMOLLE et QUÉVENNE (1) citent encore, parmi les produits contenus dans la Digitale, l'acide tannique, et en reconnaissent la présence dans le principe amer de P.-L. MORIN.

G. F. WALZ (2) obtint à partir du *Digitalis lutea* du tanin mélangé à de la résine et à des matières colorantes.

Tels sont les principaux travaux mentionnant le tanin de la Digitale; on voit qu'aucune analyse de celui-ci n'a été faite et, par conséquent, qu'aucune preuve certaine de son existence n'a été donnée; c'est pourquoi nous exposerons, dans un dernier chapitre, la solution que nous croyons pouvoir donner à cette question.

(1) HOMOLLE et QUÉVENNE. — Mém. sur la Digitale et la Digitaline. Paris, 1854, p. 70.

(2) G. F. WALZ. — Weiterer Beitrag zur Kenntniss der Scrofularinen. *Digitalis lutea*. *Neues Jahrb. für Pharm.*, 1857, 8, p. 322-324.

II^e PARTIE

Recherches sur les acides de la Digitale

CHAPITRE PREMIER

Acide digitalique de Pyrame-Louis MORIN

Il était tout d'abord nécessaire, en suivant aussi rigoureusement que possible les indications de l'auteur, de préparer le même produit.

Dans ce but, il a été pris un poids connu de feuilles sèches de Digitale qui, mises à infuser dans l'eau bouillante, sont restées en contact avec cette eau pendant une nuit. Le lendemain matin, le tout fut mis dans un sac de toile et exprimé à la presse. Le jus obtenu, nettement acide, d'une couleur très foncée, moussait fortement. Cette infusion fut évaporée à feu très doux d'abord, au bain-marie ensuite jusqu'à consistance de sirop. En ajoutant à ce sirop de l'alcool à 94° jusqu'à cessation de précipitation et après un repos de quelques jours, il se forme une masse visqueuse, brune, soluble dans l'eau et non amère, que surnage une liqueur alcoolique parfaitement limpide. Cette liqueur, distillée au B.-M., donne un extrait mou, qui, additionné de quatre fois son volume d'éther, fut mis à digérer au B.-M. tiède, pendant une heure, avec un réfrigérant à reflux.

L'opération étant répétée une deuxième fois, on obtient ainsi une teinture éthérée vert pâle. (MORIN pensait que cette teinture éthérée contenait la digitaline et l'acide digitalique. Or, l'éther ne peut pas contenir de digitaline, soit au sens où on l'entendait à cette

époque, soit au sens où en l'entend aujourd'hui : en effet, « digitalinum gallicum » (feuilles), « digitalinum verum » ou bien « digitalinum germanicum » (semences), ne sont pas solubles dans l'éther, non plus que la digitaline NATIVELLE (car on l'a obtenue par cristallisation en présence d'éther dans un mélange d'alcool et d'eau.)

Reprenant la teinture étherée obtenue, on ajouta, d'heure en heure, quelques pincées de baryte en poudre fine, en continuant ainsi de suite jusqu'à ce que l'éther ait acquis une légère alcalinité. La baryte devient d'abord jaune au contact de l'éther, puis rouge après un temps plus prolongé : cette coloration de la baryte est probablement due à une combinaison avec un corps acide, étudié en ce moment au Laboratoire, qui donne des solutions alcalines rouges. La baryte, après décantation de l'éther, fut alors lavée avec une nouvelle quantité d'éther, puis à l'alcool à 92° jusqu'à ce que celui-ci ne se colore plus, et enfin dissoute dans l'eau, et la solution additionnée goutte à goutte d'acide sulfurique dilué. Pour éviter un excès d'acide, une petite portion de la solution barytique est mise de côté et ajoutée au reste au cas où l'acide sulfurique aurait été mis en léger excès. Après centrifugation, on obtient une solution limpide qui est évaporée en partie avec précaution (sous la cloche à vide). Après décantation, dans le cas où un dépôt se serait formé, de l'alcool à 95° ajouté précipitait le digitalate de baryum non décomposé. La solution désormais incolore et très limpide est évaporée au vide. Mais, contrairement à ce que permettait d'attendre le résultat obtenu par MORIN, on ne recueillit qu'un enduit garnissant à peine le fond d'un petit verre de montre et où se distinguaient au microscope quelques cristaux très insuffisants pour en permettre l'étude.

Une nouvelle expérience, faite avec une quantité bien supérieure de Digitale, ne donna pas de rendement sensiblement meilleur : dès lors, la phrase de WALZ : « Il nous a été impossible de reproduire l'acide digi-

talique de MORIN » semblait se vérifier. Il fallait donc chercher un procédé qui, s'inspirant de celui de MORIN en l'améliorant, permettrait de retrouver l'acide digitalique, la cause d'erreur restant inconnue dans le cas présent.

Reprenant l'extraction sur un kilo de plante, en suivant les premières indications de MORIN, la baryte saturée par l'acide supposé fut mise dans l'alcool fort au lieu de l'eau. MORIN insistant sur la grande altérabilité de son produit et l'alcool s'évaporant plus vite, il était permis de penser que ce procédé donnerait de meilleurs résultats. L'acide sulfurique fut donc ajouté dans cet alcool et la solution alcoolique filtrée, à peine étendue de l'eau de l'acide sulfurique dilué, puis évaporée dans le vide. Le produit de l'évaporation fut repris une deuxième fois de la même manière pour le purifier, mais cette fois décomposé en présence de l'eau. La solution aqueuse filtrée fut agitée avec de l'éther dans une ampoule à décantation (en présence d'une grosse quantité de NaCl dans le but d'insolubiliser l'acide digitalique). L'éther distillé laissa un résidu de cristaux, très nets cette fois, bien que peu nombreux encore. Ces cristaux repris à l'éther furent mis de côté pour étude.

Un autre essai fait en agitant immédiatement avec de l'éther, en présence de NaCl, la solution aqueuse séparée du sulfate de baryum, donna des cristaux semblables. Dans les deux cas, il y avait deux sortes de cristaux mélangés.

La solubilité dans l'éther du corps ainsi isolé semblant certaine, il était indiqué, pour le préparer en plus grande abondance, de partir d'un extrait éthéré. Cette matière première nous fut fournie par la Maison BOULANGER-DAUSSE. C'est un extrait vert foncé, à odeur très prononcée, épais et visqueux. Un poids connu de cet extrait fut mis dans un ballon avec de l'eau distillée. En chauffant, l'extrait se ramollit et il passe à la distillation un liquide aqueux, acide et trouble ; l'eau restant dans le ballon est devenue jaunâtre et présente

une réaction acide. L'eau est filtrée dans un entonnoir à filtration chaude, car, par refroidissement, l'extrait forme un gâteau compact. Une reprise à l'eau est effectuée pour enlever toute acidité à l'extrait. La solution acide obtenue étant additionnée de baryte en excès, la baryte prit la couleur jaune que signalait MORIN. La solution, traitée par l'alcool fort, qui précipite le sel de baryum et ce sel une fois réuni après une nuit de repos, est décomposée par l'acide sulfurique sans excès en se servant du papier au rouge congo comme indicateur. Le précipité de sulfate de baryum étant séparé par centrifugation, la solution surnageante est agitée dans une ampoule à décantation avec de l'éther, en présence de sulfate d'ammonium à saturation pour insolubiliser l'acide (au cas où un précipité se formait dans l'ampoule par double décomposition entre le sulfate d'ammonium et le digitalate de baryum non décomposé, quelques gouttes d'acide sulfurique dilué libéraient l'acide digitalique de sa combinaison ammoniacale). L'éther distillé laissa une petite quantité de cristaux identiques à ceux obtenus par le procédé de MORIN.

Dans le but de simplifier l'opération, l'essai suivant fut effectué : une petite quantité d'extrait est dissoute dans l'éther et cet éther additionné aussitôt de baryte en poudre. Après un contact très prolongé, l'éther est décanté, la baryte lavée à l'éther, puis dissoute dans l'eau qui laisse la chlorophylle souillant la masse. La solution est traitée ensuite comme précédemment.

Le rendement, plus satisfaisant, ne permettait encore que de réunir les cristaux obtenus aux précédents sans pouvoir les étudier chimiquement. Cependant, plusieurs expériences faites en améliorant certaines phases du mode opératoire (décoloration au carboraffin, évaporation dans le vide) permettaient de constater au microscope que les évaporations de solutions aqueuses donnaient plus facilement des aiguilles, et les solutions éthérées des cristaux losangiques. Selon le dissolvant employé, le même corps peut donner à volonté l'une ou l'autre forme de cristaux.

Il était intéressant de savoir si la couleur jaune, puis rouge, que la baryte prend au contact des solutions où l'on soupçonne la présence d'acide digitalique, est due à la coloration propre du digitalate de baryum et peut être considérée comme un signe de sa présence, ou si cette couleur possède une autre origine. Dans ce but, une assez grosse quantité de baryte en poudre fine est ajoutée au résidu vert, provenant de l'extrait éthéré dont l'acide avait été enlevé par ébullition avec de l'eau, et le tout fut mis à bouillir avec de l'eau. La solution devient aussitôt d'un rouge vif. Ce fait laisse à penser ou bien que l'acide en question est un dérivé de la chlorophylle ne passant complètement en solution qu'avec les alcalis, ou bien que la coloration jaune du véritable digitalate de baryum, s'il existe, ne lui est pas propre. De l'acide sulfurique dilué, ajouté à cette solution rouge, provoque la formation d'un précipité jaune brillant dû à la présence de lutéoline. D'ailleurs, l'eau bouillant en présence de l'extrait devient rouge sous l'influence de n'importe quel alcali. La question de la couleur du digitalate de baryum se trouve ainsi résolue.

Le faible rendement obtenu par les procédés précédents devait amener à se demander si l'acide cherché était aussi soluble dans l'éther qu'on l'avait admis et si l'*intrait de digitale* (1), qui représente sous un petit volume un poids important de plante fraîche, n'en contenait pas une proportion notable, bien que lavé à l'éther. L'intrait donnant une solution aqueuse acide, cette acidité pouvait être imputée, entre autres, à l'acide digitalique. Or, la solution d'intrait, agitée avec du chloroforme, ne donne aucun produit intéressant, et des extractions avec divers solvants organiques semblent prouver que l'acide n'est pas libre, du moins en quantité notable.

L'intrait mis en solution est alors acidifié par un peu

(1) Nous remercions ici vivement la Maison BOULANGER-DAUSSE qui nous a fourni les quantités importantes d'intrait nécessaires à ce travail.

d'acide chlorhydrique dilué. Dans la solution, la baryte en poudre très fine et en excès produit un précipité qui est séparé par filtration, et dont l'eau de lavage est réunie à la solution qui doit contenir chlorure et digitalate de baryum. Cette solution étant divisée en deux parties, l'une, de deux tiers, est décomposée par l'acide sulfurique dilué en excès, et le dernier tiers ajouté ensuite pour faire disparaître l'acidité minérale nuisible. Le précipité de sulfate de baryum obtenu est filtré et la solution concentrée en sirop pas trop épais. L'addition d'alcool à 95° à ce sirop précipite un produit qui, en raison de son apparence cristalline, fut examiné au microscope. Pour cela, ce produit, facilement soluble dans l'eau, en était précipité à nouveau par l'alcool fort, et ainsi plusieurs fois de suite afin de le purifier.

Enfin, le précipité mis sur un verre de montre avec un peu d'eau et dissous d'abord à chaud, cristallisait en belles aiguilles. Décoloré par le carboraffin, le produit obtenu était parfaitement blanc. Malheureusement, une analyse rapide montra qu'il s'agissait de sulfate alcalin.

Devant cet insuccès, on pouvait supposer que l'acide digitalique, comme l'avait conçu MORIN, restait dans l'alcool. Celui-ci avait été mis de côté : une fois distillé et récupéré, il resta un résidu aqueux qui, traité par l'acétate de plomb, laisse déposer un précipité qu'on recueille sur un filtre, lave et met en suspension dans l'eau et qu'on décompose enfin par l'acide sulfurique dilué, toujours sans excès. Après séparation du sulfate de plomb, la solution est additionnée d'eau de baryte, qui occasionne un trouble. On centrifuge, puis la solution supposée de digitalate de baryum est additionnée de carbonate de soude, qui donne une solution de digitalate de soude et de carbonate de soude en excès. De l'acide acétique est ajouté, de manière à libérer l'acide digitalique et à faire de l'acétate de sodium. Dans cette solution, le sous-acétate de plomb produit un précipité qui est lavé à l'eau pour éliminer l'acétate de sodium, jusqu'à ce que l'eau de lavage ne laisse rien à l'évaporation. Le précipité plombique, décomposé par l'acide sulfurique, donne après filtration une solution qui, éva-

porée, laisse un résidu coloré en brun pâle où se trouvent quelques cristaux analogues à ceux déjà examinés, mais donnant les réactions d'un tanin. Ces réactions semblant intéressantes et différentes de celles de l'acide gallique, dont la présence a été signalée dans la Digitale, l'étude de ce tanin fut poursuivie séparément et fera l'objet d'un chapitre spécial.

Devant le peu de résultat obtenu par ces divers procédés, il a paru nécessaire de reprendre le procédé de MORIN en l'examinant de plus près encore et en s'efforçant de découvrir les raisons des difficultés rencontrées pour la préparation d'un produit défini. Dans ce but, une nouvelle expérience est entreprise avec la plus rigoureuse méthode. L'alcool ayant servi à la précipitation de l'extrait aqueux, après distillation, laisse un résidu qui donne une forte réaction verte avec le perchlorure de fer. On pouvait alors supposer se trouver en présence du tanin préparé dans l'expérience précédente. Ce résidu alcoolique est évaporé au B.-M., de manière à l'obtenir très épais, au lieu de s'arrêter à l'état visqueux comme dans les essais antérieurs. L'éther mis en contact à chaud avec l'extrait épais, comme MORIN l'indiquait, donne encore la coloration verte au perchlorure de fer. Le composé tannique est donc passé dans l'éther. Cependant, le résidu non dissous par l'éther donne encore très fortement cette réaction; le tanin n'était donc pas passé entièrement dans l'éther, probablement parce que plus soluble dans le résidu qui est aqueux. Et cependant, l'éther distillé donne cette fois des cristaux en bien plus grande abondance que dans les expériences précédentes. Mais l'extrait sur lequel avait agi l'éther, recueilli, est traité à l'éther acétique pendant plusieurs heures au B.-M. avec un réfrigérant à reflux. Cet éther acétique, légèrement coloré, est récupéré par distillation; le résidu coloré en brun clair qu'il laisse est mis à l'exsiccateur. Le lendemain, une quantité importante de cristaux formés est recueillie par séchage sur une plaque poreuse. Décoloré au noir, repris par l'éther et soumis à une nouvelle cristallisation, le produit devient

très blanc. Le résidu de distillation de l'éther acétique peut aussi être repris par l'eau, qui dissout l'acide et laisse la chlorophylle et les cires. L'eau, évaporée, abandonne les cristaux, qui sont purifiés par les moyens habituels.

Il avait donc suffi d'évaporer plus à fond l'extrait alcoolique pour obliger l'acide cherché à passer dans l'éther, et la présence d'une trop grande quantité d'eau était la cause des succès précédents. [En effet, l'acide, dont la nature ne fut reconnue qu'après coup, se comportait comme l'avait vu ZWENGER en étudiant l'absinthe : « L'acide n'était pas enlevé par l'éther à un extrait trop aqueux. »] De plus, l'acide restait en assez grande quantité dans l'extrait et était facilement dissous par l'acide acétique. *Grâce à cette précaution, l'acide digitalique était ainsi obtenu régulièrement.*

Il s'agissait, dès lors, de savoir si l'acide n'existe pas à l'état de sel. Dans ce but, le précipité produit par l'alcool dans l'infusion concentrée de Digitale, dissous dans l'eau, est acidulé par l'acide sulfurique dilué. Le tout est ensuite reprécipité par l'alcool et l'opération continuée comme il est dit plus haut (par extraction à l'éther acétique). Dans ces conditions, on n'obtient qu'une petite quantité d'acide digitalique. Les cristaux obtenus présentent bien la même forme que ceux recueillis par tous les procédés précédents ; leurs réactions chimiques sont identiques ; elles sont les suivantes :

1° *Quelques cristaux sont dissous dans un peu d'eau et additionnés d'ammoniaque. On évapore à sec, on reprend par l'eau et on ajoute une goutte de perchlorure de fer ; on obtient un précipité ocreux ;*

2° *Réaction de Neuberg (Merck's Reagenzien Verzeichniss, p. 185) : quelques cristaux chauffés en présence de poudre de zinc donnent la réaction du pyrrol ;*

3° *En solution dans l'eau et après addition de quelques gouttes d'une solution assez concentrée de chlorure de calcium, on obtient une liqueur qui précipite par l'alcool ;*

4° Avec l'azotate d'argent, il se forme un précipité soluble dans l'ammoniaque;

5° Avec l'acétate de plomb, la solution laisse déposer, avec le temps, de beaux cristaux insolubles;

6° L'acide azotique ne l'altère pas même à l'ébullition;

7° Le point de fusion du corps cristallisé dans l'éther, pris au bloc de MAQUENNE (n. c.) est 185°.

Il est aisé de remarquer que toutes ces réactions sont celles de l'acide succinique. Ces réactions avaient été en partie notées par MORIN, mais par manque de substance et insuffisance de purification, il ne poussa pas plus avant la caractérisation du produit.

Il était intéressant de chercher à savoir si l'acide succinique se trouvait également dans la Digitale stabilisée qui, comme on le sait, conserve les propriétés de la plante fraîche; le même corps y fut trouvé. Il semble même y exister en plus grande quantité que dans la Digitale non stabilisée. Il est probable qu'il se transforme au cours de la dessiccation en donnant d'autres acides passés jusqu'ici inaperçus.

Des essais quantitatifs ont été faits sur divers échantillons de Digitale des Vosges, de la Creuse et d'Auvergne. Chez tous, il existe de l'acide succinique; mais il serait sans intérêt d'exposer ici les proportions exactes trouvées, car il est bien reconnu, dans la pratique, que la composition de la Digitale varie à tous points de vue sous un nombre trop considérable de facteurs pour que les conclusions de cet ordre fussent précises. L'acide succinique n'est d'ailleurs pas une rareté dans les plantes.

Deux cas tout à fait semblables à celui que nous venons d'exposer sont à relever :

Dans l'absinthe, il avait été trouvé un acide qu'on nomma acide absinthique (*Wermouthsäure*), et ce corps, dont le nom ne correspondait à rien d'exact, fut, en 1843, identifié par ZWENGER à l'acide succinique qu'il trouva dans la plante sèche, libre, à l'état de sel de potassium et à la dose de 0,50 p. 1000.

De même, ZWENGER (1) reconnut que l'acide chélidonique n'était autre chose que l'acide succinique. Enfin, l'acide succinique existe encore dans de nombreuses plantes, qui sont les suivantes :

Agathis Dammara (*D. orientalis*) ou dammar des Philippines, à la dose de 1 p. 100, ainsi que dans le *Damara australis*.

Parmi les autres arbres de la famille des Conifères, on a signalé sa présence dans :

Pinus sylvestris, dans la résine. Découvert en 1901 par TSCHIRCH et NIEDERSTADT

Pinus Pinaster (pin maritime), dans la térébenthine de Bordeaux.

Picea excelsa, dans la térébenthine du Jura et celle de Transylvanie.

Abies pectinata, dans la térébenthine de Strasbourg, à la dose de 0,05 à 0,08 p. 100.

Larix europæa, dans la térébenthine de Venise, à la dose de 0,10 à 0,12 p. 100

Pinus succinifer. C'est naturellement la résine fossile de cet arbre qui en contient le plus. Le succin, ou ambre fossile de la Baltique, en renferme jusqu'à 70 p. 100.

Parmi les Monocotylédones qui en renferment, citons :

Asparagus officinalis. WINTERSTEIN a trouvé de l'acide succinique dans les turions de cette plante.

Musa Basjoo du Japon.

Chez les Dicotylédones, l'acide succinique a été rencontré dans :

Morus nigra. Le suc de l'arbre et les excréations en larmes qui peuvent se former sur la tige contiennent le sel de calcium.

Eschscholtzia californica, dans les parties aériennes et les racines. Découvert par WALZ.

(1) C. ZWENGER. — Ueber Chelidoninsäure, eine neue Säure aus *Chelidonium majus*. *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1860, **114**, p. 350-354.

Papaver somniferum. WALZ l'a encore trouvé dans l'opium et dans les parties vertes de la plante.

Ribes Grossularia. BRUNNER et CHUARD ont trouvé un composé gluco-succinique dans les fruits non mûrs.

Prunus domestica. Contient le même complexe glyco-succinique, trouvé également par BRUNNER et CHUARD dans les pommes, les cerises et les groseilles.

Prunus Cerasus. Dans les fruits verts.

Prunus Avium (Merisier). Dans les fruits verts.

Vicia sativa. Dans les plantes vieilles et étiolées.

Phaseolus vulgaris. En contient parfois dans les pousses étiolées.

Goupia tomentosa. Le bois de *Kabucalli* (Célastracées), de la Guyane anglaise, en renferme un peu.

Vitis vinifera.

Vaccinium Vitis-Idæa. L'acide succinique contenu dans les fruits augmente avec la maturité.

Strychnos toxifera. L'acide y est combiné aux alcaloïdes.

Atropa Belladonna. Dans les feuilles.

Solanum tuberosum. Dans les pousses étiolées.

Lycopersicum esculentum. Traces seulement.

Nicotiana Tabacum. L'acide succinique y existe à côté d'acide cafétanique, découvert par SAVERY (1).

Lactuca virosa et *Lactuca sativa*. En renferment dans leurs parties aériennes.

En examinant de près les travaux qui ont conduit à la découverte de l'acide succinique dans ces plantes, et en dégagant les points importants (variation de la teneur suivant maturité, étiolement, séchage), il y aurait sûrement matière à édifier une sorte d'histoire de l'acide succinique dans la chimie des végétaux.

Pour conclure, la Digitale doit être ajoutée à ces plantes, l'acide digitalique n'étant autre que l'acide succinique.

(1) T. J. SAVERY. — On a hitherto unnoticed constituent of Tobacco, *Pharm. Journ.*, 1884, (3^e s.), 14, p. 754.

CHAPITRE II

Acide digitalique de Kolipinski

Ayant étudié l'acide digitalique de MORIN, le corps désigné du même nom par Louis KOLIPINSKI méritait également une recherche spéciale. Cet auteur semble avoir ignoré qu'il ne fut pas le premier à utiliser cette dénomination : tout historique est d'ailleurs absent de son travail. Une lecture attentive de sa publication plaidait peu en faveur de l'exactitude des résultats annoncés, et il semble qu'en pareille matière, une critique théorique suffise et puisse suppléer à la reproduction des expériences.

Cependant, nous avons tenu à opérer quelques vérifications. On ne peut que signaler cette assertion, pour le moins audacieuse, « que la couleur de la Digitale est due à un acide-résine qu'on a confondu avec la chlorophylle et que cet acide est la source des principes variés trouvés dans la plante. » De plus, s'il est vrai que les corps cristallisés ne sont pas seuls actifs ou stables, il n'est pas recommandé de faire fi de la structure cristalline comme indice de pureté; or, KOLIPINSKI base son travail sur cette idée (!)

Les différents modes de préparation de son produit sont les suivants :

1° On épuise la poudre de feuille par l'éther, en remplaçant l'éther de macération tous les deux jours jusqu'à ce qu'il ne se colore plus. La distillation de l'éther laisse un résidu coloré... en vert! ainsi qu'on pouvait s'y attendre. Le premier mode s'arrête là, et il n'a pas semblé utile de le reproduire, ici le résultat étant certain d'avance. On peut se demander, dès lors, pourquoi cet extrait vert a paru à l'auteur mériter le nom d'acide?

2° Le second mode de préparation consiste à préparer une sorte d'extrait fluide (il n'est pas dit avec quel dissolvant) qu'on évapore et qu'on rend solide par addition de noir animal. On sèche à l'étuve et on lixivie la masse à l'éther; l'éther est

ensuite distillé. Cet « acide digitalique » diffère du premier en ce qu'il est un peu moins noir;

3^o Cette opération est totalement différente des précédentes; nous l'avons reproduite soigneusement. La poudre de feuille de Digitale étant mise à digérer une nuit avec la quantité indiquée de lessive de soude, le tout est ensuite arrosé de suffisamment d'eau pour que toute la masse soit humectée. Le lendemain la poudre, dont l'odeur est très désagréable à cause de la désagrégation des matières albuminoïdes, et la couleur foncée, est pressée et rincée. Dans le liquide obtenu, très coloré, on ajoute après filtration de l'acide sulfurique dilué jusqu'à acidité marquée. Il se produit un précipité flocculeux vert qui dépose lentement et qu'on lave à l'eau comme le recommande l'auteur (bien que plus loin, il démontre la solubilité de l'acide dans l'eau). Sec, c'est une poudre verte et amorphe. Cet acide, dit-il, n'est pas très pur, ce qui est évident, mais bon pour l'usage médical.

Nous avons essayé de nous rendre compte de quel corps ces diverses préparations pouvaient être composées, et nous nous sommes arrêtés au procédé suivant :

Une partie du résidu d'évaporation d'éther du premier procédé est traitée par la benzine qui enlève la chlorophylle. Il reste une portion non dissoute qui est reprise à l'eau, et celle-ci, saturée de baryte, précipite par l'alcool fort. La décomposition de ce précipité fournit quelques cristaux d'*acide succinique*. La même opération, faite avec du chloroforme, donne le même résultat, et il en est de même, en reprenant par l'éther le résidu du traitement par la benzine avec addition de baryte en poudre et décomposition de celle-ci.

Le précipité vert obtenu par l'acide sulfurique cède quelque chose à l'alcool. Afin d'en connaître la nature, ce précipité est mis à macérer dans l'alcool fort, décanté, et l'alcool additionné de baryte en poudre fine. Le composé barytique est décomposé au sein de l'alcool par l'acide sulfurique dilué, la solution filtrée, évaporée dans le vide, et le produit d'évaporation repris une deuxième fois, puis mis en solution dans l'eau et agité avec de l'éther en présence de chlorure de sodium. L'éther distillé, le résidu est repris à l'eau qui laisse un enduit vert et donne, par évaporation, des cristaux d'acide succi-

nique. Cet acide avait été absorbé par le précipité vert qui l'avait retenu malgré le lavage à l'eau.

Une autre préparation est faite par précipitation à l'acide sulfurique, mais le liquide de décantation conservé est divisé en deux portions.

Première portion : elle est saturée de chlorure de sodium et épuisée à l'éther. L'éther est distillé, le résidu repris deux fois à l'eau, décoloré et sa solution évaporée fournit une quantité importante d'acide succinique.

Deuxième portion : elle est additionnée de baryte, puis le composé barytique décomposé par l'acide sulfurique dans l'eau. La solution, soit évaporée, soit épuisée par l'éther, abandonne de très belles aiguilles d'acide succinique. Le liquide de décantation contient donc de l'acide succinique, et ce qui reste dans le précipité est retenu par lui malgré le lavage avec un mélange de sels de chlorophylle et de produits de décomposition de celle-ci. En effet, le précipité vert est repris d'une manière différente de la précédente. Il est mis dans un vase avec de l'éther qui se colore très fortement en vert. L'éther est remplacé plusieurs fois; le tout, réuni et distillé, laisse un résidu qui, repris par l'eau, donne une solution qu'on sature de sel et qu'on épuise à l'éther dont la distillation laisse de nombreux cristaux d'acide succinique. La même opération, recommencée sans laver le précipité vert à l'eau, aboutit naturellement à un rendement beaucoup plus fort.

Cet acide digitalique a été préparé par l'auteur à l'état de sel de sodium. Nous avons reproduit son mode opératoire. Le produit d'évaporation de la lixiviation éthérée est traité par la soude et dissous dans quantité suffisante d'eau. Le tout, après repos et filtration, est évaporé. Cela demande plusieurs jours. Quand tout est sec (il est d'ailleurs difficile d'y arriver complètement), de l'éther ajouté à la masse enlève une grosse quantité de chlorophylle. Cet éther est remplacé jusqu'à cessation de coloration. L'extract éthéré, dit KOLIPINSKI, contient la digitoxine et la résine de digitale. Si l'auteur entend digitoxine au sens qu'on lui donne habi-

tuellement, il est dans l'erreur, car il suffit de se rapporter aux travaux d'ARNAUD (1) ou de WINDAUS pour constater qu'un traitement aussi brutal par la soude a complètement détruit la digitoxine. La masse lavée à l'éther est traitée par l'alcool à 95°; les premières portions dissoutes sont très colorées, les dernières sont vert pâle. Du carbonate de soude reste comme résidu; mais l'auteur n'a pas remarqué que le carbonate de soude, n'étant pas complètement insoluble dans l'alcool, il en passe une certaine quantité qui s'ajoute aux autres impuretés de son produit. La distillation de l'alcool laisse un enduit vert que KOLIPINSKI appelle *digitalate de soude*.

Le deuxième procédé de préparation du digitalate est le suivant : le précipité vert produit par l'acide sulfurique dans la macération alcaline de feuille est lavé à l'eau, puis à l'éther, et dissous dans la soude étendue. Après évaporation, on lave à nouveau à l'éther (toujours pour enlever la digitoxine), et on traite par l'alcool comme précédemment. Le digitalate de soude obtenu par ce procédé est qualifié de « digitalate fauve ». C'est une poudre couleur de chocolat râpé, d'ailleurs plus ou moins foncée suivant que la chaleur l'a plus ou moins altérée lors de l'évaporation.

Il est malaisé de procéder à l'analyse de semblables produits. Cependant, il est facile de constater qu'en décomposant ce « sel » par un acide pour libérer l'acide digitalique, comme l'indique l'auteur, il se produit une vive effervescence, indiquant la présence de quantité notable de carbonate de soude. D'autre part, l'addition d'acide à une solution de digitalate de soude provoque la formation d'un précipité vert, exactement semblable à celui qui a servi à la préparation du sel. Une partie de la solution filtrée, agitée avec de l'éther en présence de sulfate d'ammonium à saturation, cède à celui-ci un corps cristallisé nettement identifiable à l'acide succi-

(1) ARNAUD. — Recherches sur la digitaline cristallisée. *C. R. Ac. Sc.*, Paris, 1889, 109, p. 679-681.

nique. Une autre partie de la solution, acidulée, laisse après évaporation un résidu qui est traité par l'alcool fort. L'alcool distillé donne un produit dont on ne peut dire autre chose que ce qu'en dit l'auteur lui-même : « il est en grains jaunes ne présentant aucune forme cristalline ». Ce sont ces grains jaunes qui constituent « l'acide digitalique purifié ». C'est une simple matière extractive qui est acide, car l'alcool a entraîné un peu de l'acide minéral en excès qui a servi à la décomposition et un peu d'acide succinique. Une simple purification au noir animal et une reprise à l'éther permettent de le constater. Quant au précipité que produit un acide minéral dans la solution de digitalate de soude, c'est évidemment de la chlorophylle, ou ses produits de décomposition. La préparation du soi-disant digitalate a donné lieu à la formation d'un soluté alcalin de chlorophylle, dont celle-ci est précipitée par l'addition ultérieure de l'acide.

En somme, le raisonnement suffit à l'expliquer, « l'acide-résine » est un extrait de chlorophylle (laquelle est verte sans le secours de l'acide digitalique), mélangé de tout ce que l'éther peut enlever à la feuille.

Le digitalate de soude, qu'il soit vert ou fauve, est un mélange de chlorophyllate de soude, de composés solides des saponines acides et des cires, de carbonate de soude, de succinate de soude et de sels de soude des divers acides de la plante, le tout réuni par des produits de décomposition des matières albuminoïdes.

Enfin l'acide digitalique de KOLIPINSKI renferme en outre un mélange de tous les produits de désagrégation que peut donner l'action de l'acide sulfurique sur un tel ensemble. Avec une semblable composition, il n'est pas étonnant que les réactifs de laboratoire provoquent dans la solution des deux digitalates de soude les précipités les plus variés et on voit quelle valeur peuvent avoir ces réactions.

De même, il sera difficile d'attacher quelque importance aux solubilités de ces produits bizarres, dans l'huile de ricin, l'aniline, l'eau oxygénée ou la créosote : solubilités minutieusement décrites par l'auteur.

On peut s'étonner encore en passant de cette affirmation : « la digitaline de HOMOLLE, la digitaline cristallisée de NATIVELLE et la digitoxine de SCHMIEDEBERG donnent une belle coloration avec l'acide chlorhydrique et une zone de couleur rouge avec l'acide sulfurique, avec ou sans sel ferrique, comme fait le *digitalinum verum* de KILIANI. Ces réactions variées sont génératrices d'erreur et ne peuvent pas identifier les glucosides de la digitale, excepté « l'acide-résine » !

Curieuse aussi cette expérience dans laquelle il est expliqué qu'un tube d'urine additionné de digitalate de soude est en proie à une vive *fermentation putride* sous l'action de ce sel, présenté comme « incapable de laisser développer ni moisissures, ni micro-organismes ».

Nous ne nous arrêterons pas aux expériences physiologiques, car nous avons dit dans l'historique comment et par quels auteurs elles furent infirmées. Cependant, KOLIPINSKI ayant constaté l'étiollement de nombreuses plantes arrosées avec une solution de son digitalate, alors que les plantes-témoins croissaient régulièrement, on s'explique difficilement qu'il ait pu tirer des conclusions applicables à la physiologie humaine, du mécontentement bien naturel des plantes ainsi traitées.

Enfin, le fait de tremper une mouche dans une solution de digitalate de soude et d'y constater sa mort est une preuve discutable de l'action de la solution sur le cœur de l'homme, surtout quand on considère qu'une mouche tombée dans de la simple eau distillée n'y donne point les signes extérieurs du plaisir.

Les dernières pages de l'ouvrage sont consacrées aux louanges de l'acide-résine, de l'acide digitalique et du digitalate de soude. Nous avons rappelé dans l'historique la liste des maladies contre lesquelles ces corps s'étaient montrés, d'après le même auteur, de merveilleux remèdes ! Il n'est pas étonnant que SHARP et SMITH aient eu le désir de vérifier le pouvoir d'une telle panacée et qu'ils aient conclu à son inactivité. La critique chimique apporte donc une seconde preuve que l'auteur a vu

les cures inattendues de son produit avec les yeux de la foi.

Cette étude critique, contrôlée par nos propres expériences de laboratoire, nous amène à conclure que le mélange de corps, appelé par KOLIPINSKI *acide digitalique*, ne mérite aucun intérêt ni chimique, ni physiologique.

CHAPITRE III

Acide antirrhinique

En reproduisant l'expérience de MORIN, on peut constater l'exactitude de ce qu'il écrivit dans son article intitulé acide antirrhinique. En effet, des feuilles sèches de Digitale pulvérisées sont mises dans un ballon et recouvertes d'eau. On adapte un réfrigérant et on chauffe; l'eau qui distille entraîne une substance qui lui communique une réaction acide, la rend un peu laiteuse et dont une partie surnage à la surface sous forme de gouttelettes huileuses. Il faut remettre de nombreuses fois de l'eau dans le ballon avant d'obtenir la neutralité du distillat. Celui-ci possède une odeur forte et légèrement aromatique ; mais, quand on le concentre, il dégage une odeur très désagréable imprégnant pour longtemps les vêtements et provoquant à la longue de la céphalée.

Le distillat acide, agité dans une ampoule à décantation avec de l'éther, cède à celui-ci un principe qui le colore en jaune d'or et l'éther distillé laisse un résidu huileux, épais et coloré qui possède une odeur violente, à la fois acétique et valérianique et une réaction fortement acide. Il est donc évident qu'il existe dans la Digitale un corps ou un mélange de corps acides entraînés par la vapeur d'eau et solubles dans l'éther.

MORIN ajoutait de la baryte à la solution distillée, évaporait et décomposait par l'acide oxalique; il rectifiait ensuite. Mais, en opérant à partir de la plante elle-même, il faut mettre en œuvre une très grosse quantité de Digitale pour obtenir un ou deux centimètres cubes du produit cherché. Afin de pouvoir opérer sur une matière première concentrée, et étant donnée la

solubilité de l'acide antirrhinique dans l'éther, nous sommes servis d'un extrait éthéré fait, soit à partir de la plante fraîche, soit à partir de la plante solubilisée (DAUSSE). Voici le protocole de nos expériences :

Première préparation : L'extrait éthéré est mis dans un ballon avec de l'eau; le tout est chauffé vivement et l'eau qui a distillé est remplacée plusieurs fois. (Il est très long d'arriver à la neutralité complète du distillat : plusieurs litres d'eau ne suffisent pas à faire disparaître l'acidité de 30 grammes d'extrait.) Le distillat acide est agité avec de l'oxyde de zinc léger et le tout porté au bain-marie pour faciliter la réaction. Par filtration, on obtient un liquide qui n'est plus acide ; il est évaporé doucement au B.-M., et dans la solution concentrée nagent bientôt des cristaux blancs.

Il était utile de pratiquer sur le sel le dosage du zinc, dans le but d'en déduire la nature de l'acide combiné. Le produit de l'évaporation est alors séché à l'étuve à 60°, mais, après quelques heures, le sel devient légèrement jaune et un peu pâteux : il semble perdre de l'acide à la chaleur. L'odeur est très nettement celle de l'acide valérianique; en effet, le sel avait une teneur en zinc approchée à 0,70 % du valérianate de zinc du Codex; de plus, le point de fusion du corps était 90°, alors que le Codex indique, pour le valérianate de zinc, entre 80° et 90°.

Il était presque légitime de conclure. Cependant, la contre-épreuve suivante nous entraîna dans des recherches plus délicates.

Une autre opération, faite dans les mêmes conditions, sur un autre lot de Digitale, donna un acide dont le sel de zinc ne contenait pas la même quantité de zinc que la première fois. Le résultat précédent était dû à une coïncidence, et si toutefois la présence d'acide valérianique n'était pas douteuse, il était probable que cet acide se trouve associé dans la plante à d'autres acides de la même famille et que les proportions respectives de ceux-ci varient sous l'influence de plusieurs facteurs.

Deuxième préparation : Afin d'obtenir une quantité importante d'acide antirrhinique, une proportion plus forte d'extrait vert est mise en œuvre; mais, lorsqu'on ne dispose pas d'appareils suffisamment vastes, il est difficile d'obtenir, avec cette substance très épaisse mélangée à l'eau, une ébullition régulière. Il se produit de gros soubresauts et de la mousse en abondance. De l'huile de paraffine introduite dans le ballon, de manière à former une couche mince à la surface, empêche la formation de mousse; un tube de sûreté est nécessaire. Le distillat acide est agité avec de l'éther qui est ensuite distillé, et l'acide obtenu mis de côté. Étant parti de 500 grammes d'extrait éthéré, on obtient 3 cc. du mélange acide.

Après divers essais, le dispositif suivant paraît le meilleur pour procéder à l'extraction complète et sans danger de cet acide.

Troisième préparation : On part tout d'abord d'un extrait éthéré moins épais, afin que son ébullition soit plus facile. Il est introduit dans un ballon portant un bouchon à deux trous : par l'un, passe le tube de sortie se rendant au réfrigérant; par l'autre, passe un tube venant d'un ballon générateur de vapeur d'eau. Ce ballon porte un tube à entonnoir servant à introduire de nouvelle quantité d'eau et, à l'occasion aussi, de tube de sûreté. De l'huile de paraffine est ajoutée au ballon contenant l'extrait, et les deux ballons sont chauffés. Le brassage produit par la vapeur d'eau dans la masse évite les soubresauts; l'épuisement peut être ainsi poursuivi jusqu'à la fin, sans interruption. Vingt heures au moins sont nécessaires pour épuiser 500 grammes d'extrait; 3 litres 663 d'eau ont passé à la distillation. Le distillat est un peu laiteux, et à sa surface nagent des gouttelettes jaunes huileuses.

La totalité du liquide distillé est à son tour divisée en deux parties égales A et B, par distillation. La partie A qui distille est incolore, et des gouttelettes huileuses se trouvent encore à sa surface. La partie B, qui est restée dans le ballon, est brune et trouble.

Les parties A et B sont titrées alcalimétriquement en prélevant dans chacune 10 cmc. de liquide, qui sont saturés par une solution de soude à 2 % en présence de phtaléine. 10 cc. sont saturés, pour la partie A, par 0 cmc. 9 de la solution alcaline, et par 1 cmc. 4 pour la partie B.

Il est donc évident que le distillat initial contient un mélange d'au moins deux acides, entraînaibles à des vitesses différentes par la vapeur d'eau. Il devient alors nécessaire de pousser plus loin l'opération, de manière à séparer le plus possible les acides qui sont le plus entraînaibles de ceux qui le sont moins. Chacune des parties A et B est donc redistillée par moitié; chaque nouvelle fraction est titrée par le même procédé, et il est facile de voir que l'acidité s'accroît dans les produits de queue.

A donne A¹ et A².

A¹ (tête) : 10 cc. sont saturés par 0,8 de solution alcaline

A² (queue) : — — — 0,9 —

B donne B¹ et B²

B¹ (tête) : 10 cc. sont saturés par 1 de solution alcaline

B² (queue) : — — — 2 —

Lors de la distillation de la fraction B¹, il ne se forme plus de gouttes huileuses à la surface du liquide. Ce corps a passé complètement dans les premières parties. Une nouvelle division de la fraction A¹ en deux parties, A'' et A''', montre que celles-ci ont une acidité très voisine; la séparation n'est donc pas poussée plus avant.

Pour connaître la nature des acides mélangés, il était indiqué de recourir à la méthode de DUCLAUX, qui a précisément pour but l'identification des acides en solution diluée entraînaibles par la vapeur d'eau.

Les titrages ont été faits avec une solution de soude en présence de phtaléine du phénol comme indicateur.

Une première opération montra qu'il y avait encore dans les solutions un mélange d'acides, les distillations fractionnées faites précédemment ayant bien concentré

les acides dans leurs fractions respectives, mais n'ayant pu produire leur séparation totale, car un acide passant surtout dans les dernières parties d'un entraînement à la vapeur d'eau n'est pas complètement absent des premières.

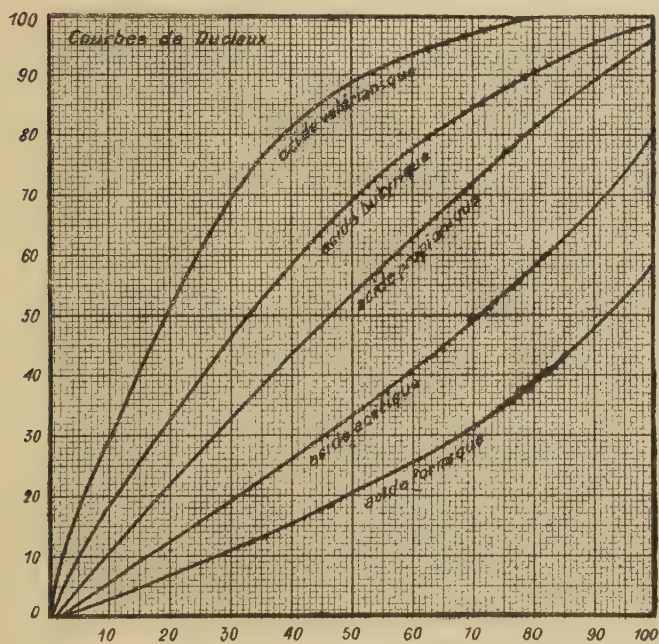
Pour séparer le plus plus possible les acides et se ramener au cas théorique de DUCLAUX d'un mélange de deux acides au plus, l'opération suivante est effectuée avant chaque recherche :

Chaque fraction est divisée en deux parties égales. L'une est saturée par la soude avec exactitude et l'autre lui est ajoutée ensuite. Cette opération a pour effet de fixer les acides à plus forte basicité. La totalité du liquide est alors soumise à la distillation et on recueille le distillat jusqu'à ce qu'il ait perdu toute acidité. Cette fois encore, comme lorsqu'on opérait sur la matière brute, l'entraînement est très long et il faut distiller presque à sec. Dans le ballon, il reste un sel de soude dont l'acide sera récupéré par une acidification à l'acide phosphorique, suivie d'un entraînement comme plus haut.

Dans la partie séparée par distillation des sels de soude, il est fait un prélèvement de 110 cc. qu'on distille en recueillant le distillat de 10 en 10 cc. Chaque prise de 10 cc. est titrée, ainsi que les 10 cc. restant dans le ballon.

Toutes les parties ainsi saturées pour les dosages sont réunies et conservées. Quand toute la série des opérations sera terminée, ces solutions seront évaporées pour obtenir un sel total de soude d'où les acides seront retirés par décomposition au moyen d'un acide minéral et épuisement à l'éther.

Voici le tableau des courbes de DUCLAUX, obtenues avec les acides valérianique, butyrique, propionique, acétique et formique.



Voici maintenant un tableau montrant les courbes obtenues avec les solutions traitées par la même méthode :

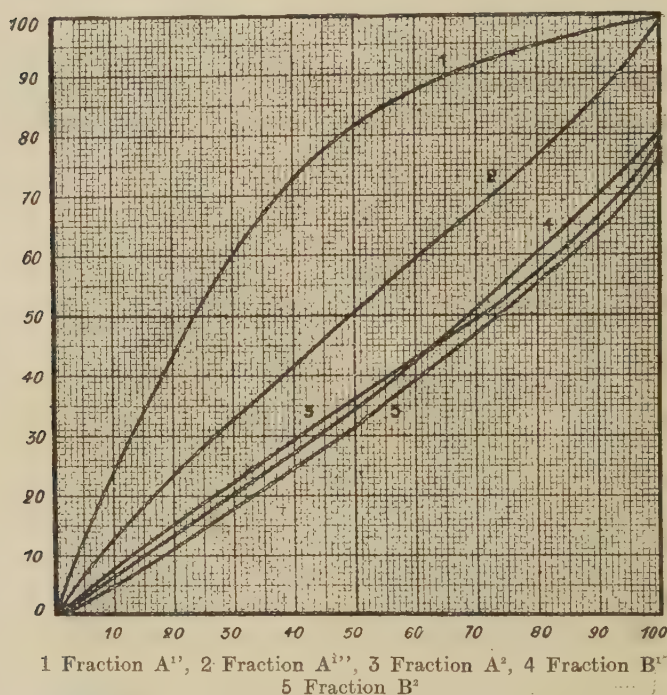


Table de DUCLAUX donnant les chiffres relatifs à un acide seul, reproduite dans le but de faciliter au lecteur le contrôle des moyennes obtenues.

cm ³	Formique	Acétique	Propionique	Butyrique	Valérianique
10	3.5	5.9	11.5	17.3	30.5
20	7.2	12.2	22.8	32.7	53.0
30	11.3	18.7	33.5	47.0	69.5
40	15.5	25.6	44.0	58.5	81.0
50	20.2	32.7	54.0	68.8	88.5
60	25.5	40.4	63.3	77.5	93.5
70	31.1	48.7	72.5	84.3	96.5
80	38.5	57.5	81.0	90.5	98.3
90	48.0	67.5	88.5	94.6	99.5
100	59.0	80.0	95.0	97.5	100.0

Correspondance des chiffres obtenus, avec les moyennes calculées d'après la table de DUCLAUX.

Fraction A'

	Chiffres obtenus	Chiffres des tables
$\frac{2 \text{ Valérianique} + 1 \text{ Butyrique}}{3}$	40 73.2	73.5
	50 81.5	81.9
	60 88.5	88.7
	70 92.0	92.4
	80 95.1	95.7
	90 97.6	97.8
	100 98.9	99.1

Fraction A''

La courbe présente la double courbure, ce qui indique le mélange d'un acide supérieur à l'acide propionique avec l'acide acétique ou formique.

	Chiffres obtenus	Chiffres des tables
$\frac{1 \text{ Butyrique} + 2 \text{ Acétique}}{3}$	30 32.7	31.4
	40 41.8	41.3
	50 50.9	50.8
	60 60.0	60.2
	70 69.0	69.4
	80 78.5	78.8

Fraction A'

La comparaison avec les chiffres de la table de DUCLAUX et avec ceux de la fraction suivante montre qu'au début le mélange qui passe est semblable au mélange existant dans cette dernière, ou à peine plus chargé en *acide propionique*, et qu'à la fin il passe de l'*acide acétique pur*.

	Chiffres obtenus	Chiffres des tables
$\left\{ \begin{array}{l} 10 \\ 20 \\ 30 \\ 40 \\ 50 \\ 60 \\ 70 \\ 80 \\ 90 \\ 100 \end{array} \right.$	7.9	
	15.9	
	22.7	
	29.5	
	36.3	
	42.9	
	50.0	
	57.5	57.5
	67.0	67.5
	79.5	80.0

Fraction B¹

	Chiffres obtenus	Chiffres des tables
$\frac{9 \text{ Acétique} + 1 \text{ Propionique}}{10}$	10 7.0	6.4
	20 14.0	14.2
	30 21.0	21.5
	40 28.0	28.8
	50 35.0	36.3
	60 43.0	44.1
	70 52.0	52.2
	80 61.0	60.8

Cette dernière courbe ne correspond évidemment pas au mélange acétique-formique. Elle ne peut pas non plus représenter l'association des acides valérianique ou butyrique avec l'acide acétique, puisqu'elle ne présente pas la double courbure. Etant située un peu plus haut que la courbe de l'acide acétique pur, elle ne peut que se rapporter au mélange *acétique-propionique*.

Fraction B²

	Chiffres obtenus	Chiffres des tables
$\frac{9 \text{ Acétique} + 1 \text{ Formique}}{10}$	10 5.2	5.6
	20 11.7	11.7
	30 18.2	17.9
	40 24.7	24.6
	50 32.3	31.4
	60 40.0	38.9
	70 47.5	46.9
	80 55.8	55.6
	90 65.2	66.5

La distillation des parties non saturées par la soude prouve donc l'existence des *cinq acides* : *valérianique, butyrique, propionique, acétique et formique dans la Digitale*.

Les portions saturées par la soude sont alors décomposées par l'acide phosphorique pour libérer les acides fixés et permettre l'identification de ces derniers. Ils sont entraînés à la vapeur d'eau, et sur 110 cc. du distillat la méthode DUCLAUX est appliquée comme précédemment.

Partie sodée de la fraction B²

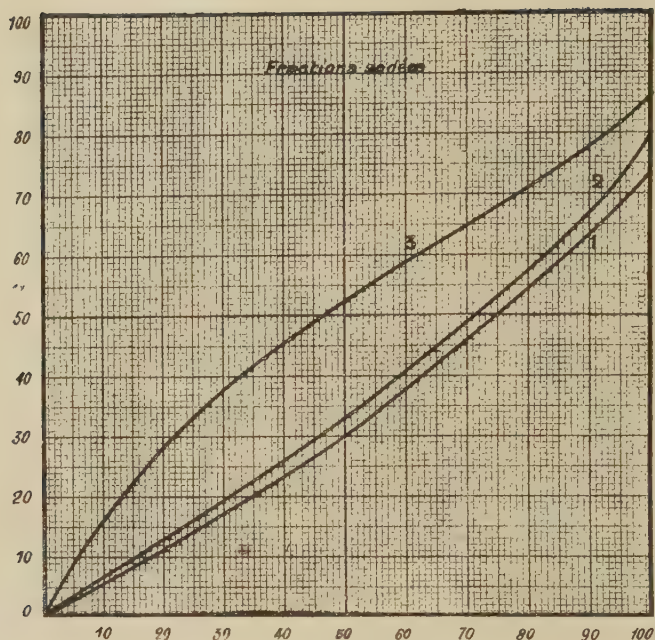
	Chiffres obtenus	Chiffres des tables
<i>8 Acétique + 2 Formique</i> 10	10 5.5	5.4
	20 11.1	11.2
	30 17.0	17.2
	40 23.5	23.5
	50 30.2	30.2
	60 37.6	37.4
	70 45.8	45.1
	80 54.4	53.7
	90 64.1	63.6

Partie sodée de la Fraction B¹

	Chiffres obtenus
<i>Acide acétique presque pur</i>	10 6.1
	20 12.3
	30 18.5
	40 25.9
	50 33.3
	60 40.7
	70 48.1
	80 56.7
	90 66.6

Partie sodée de la fraction A²

	Chiffres obtenus
<i>Acide acétique et traces de formique</i>	10 5.8
	20 12.0
	30 18.3
	40 25.1
	50 32.3
	60 39.8
	70 48.3
	80 56.9
	90 67.3
	100 79.0



1. Partie sodée de la Fraction B²
2. — — — B¹
3. — — — A¹

Partie sodée de la fraction A¹

	Chiffres obtenus
Acide acétique et traces de formique	10 5.6
	20 12.0
	30 18.4
	40 24.0
	50 32.0
	60 40.0
	70 48.0
	80 56.0
	90 66.4
	100 78.5

Partie sodée de la fraction A''

Chiffres obtenus

10	16.0
20	28.0
30	37.5
40	45.5
50	52.8
60	59.0
70	65.5
80	72.0
90	78.4
100	86.4

Ces chiffres sont plus semblables à ceux de l'acide propionique qu'à tous les autres, mais la courbe qu'ils donnent présentant nettement la double courbure, ils représentent un mélange d'acide butyrique et acétique.

En somme, dans chaque fraction, la soude avait saturé tout ou partie de l'acide le moins entraînable de cette fraction, et les opérations effectuées sur ces parties sodées n'ont fait que répéter les opérations faites sur les parties traitées directement ; elles ont servi de contre-épreuve.

Cette longue série de dosages a été faite sur des solutions obtenues à partir d'un *extrait éthéré de digitale fraîche*. Une autre série semblable a été faite en partant d'un *extrait éthéré de Digitale séchée* normalement à l'air : les mêmes acides se retrouvent dans les deux cas ; seules, les proportions semblent varier.

Malgré les grandes probabilités apportées par l'application de la méthode de DUCLAUX, il était nécessaire de vérifier, par des réactions précises, la nature de ces acides et leurs proportions comparées dans la plante sèche ou stabilisée.

Toutes les prises de 10 cc. saturées par la soude au cours des nombreux dosages précédents sont réunies et évaporées. Le sel total de sodium dissous dans une petite quantité d'eau est décomposé par l'acide phosphorique et le liquide épuisé avec l'éther anhydre. L'éther, après filtration sur du sulfate de soude desséché, est distillé et le mélange des acides liquides reste sous forme d'un liquide assez fortement coloré en jaune.

Naturellement, les liquides saturés provenant des essais sur la Digitale fraîche ou séchée sont traités chacun séparément.

Enfin, dans le but d'obtenir une quantité un peu plus grande du mélange d'acides, des extractions sont faites spécialement et séparément à partir des extraits étherés.

Le mélange obtenu dans chaque cas est alors distillé dans un petit ballon ordinaire avec un chauffage lent, afin d'opérer un premier dégrossissage; le liquide qui distille est recueilli en six fractions comprises entre des températures telles qu'elles puissent séparer grossièrement les acides dont la présence est probable.

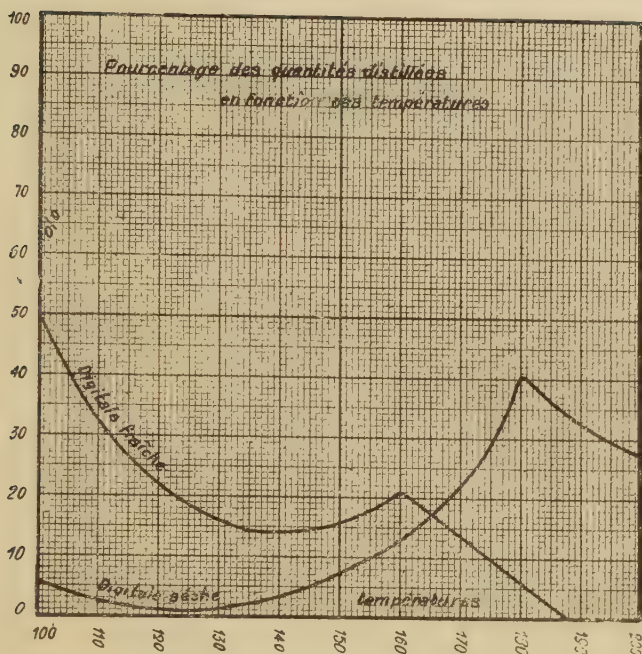
	Températures	Volumes
1. <i>Digitale séchée à l'air</i>	... 100	0.5
	100 130	0.2
	130 160	1.5
	160 170	2.5
	170 180	4.5
	180 230	2.0

La dernière fraction est à peine acide.

	Températures	Volumes
2. <i>Digitale stabilisée</i>	... 100	5.5
	100 130	1.8
	130 160	2.3
	160 170	0.5
	170 180	0.7
	180 230	0.0

(Il est à noter que la distillation de ces acides a provoqué des maux de tête assez violents; or c'est là un des premiers caractères que les auteurs leur aient reconnu.)

Il ressort de ces deux distillations des différences qui, traduites en courbes, montrent que les quantités qui passent à mesure que la température augmente sont inverses dans la Digitale fraîche et dans la Digitale stabilisée.



Il y a assurément là un indice de la transformation de ces corps les uns dans les autres, sous des influences diastasiques au cours de la dessiccation, ce qui justifie la manière de voir si souvent émise dans ses cours et dans son laboratoire par le Prof^r Em. PERROT.

Mais, dans ces deux opérations, tout n'a pas distillé et il est resté dans le ballon (surtout dans l'opération n° 1) un résidu qu'un chauffage trop poussé aurait fait charbonner : ce résidu est traité par l'éther qui le dissout.

L'éther distillé laisse un liquide qui est traité par l'eau et la lessive de potasse ; les deux liquides ne se mélangent pas, mais par un chauffage d'une demi-heure dans un appareil à reflux, il se forme un liquide homogène qui mousse fortement par agitation. Il semble donc y avoir eu saponification ; cependant, la présence de glycérine, recherchée par la réaction de DENIGÈS (réaction à la codéine), est douteuse.

L'éther ajouté au résidu du ballon de distillation n'a pas tout dissous. Il reste encore un enduit jaune qui, traité par la lessive de soude, prend une coloration rouge très nette. L'addition d'acide sulfurique dans la solution sodique provoque la formation d'un trouble épais, blanc jaunâtre, qui se réunit lentement à la surface et cristallise sur les parois du récipient; ces caractères semblent bien indiquer qu'il s'agit là de l'acide digitoléique.

Enfin, la partie qui a distillé *entre 180° et 230° est à peine acide*. Le corps qu'elle contient a pu souiller les fractions précédentes et comme, d'autre part, un fractionnement plus exact est nécessaire, les parties correspondantes des deux distillations (Digitale stabilisée et séchée) sont réunies, et chacune des nouvelles portions est redistillée séparément dans un ballon de LADENBURG. Le fractionnement se fait cette fois à des températures nettement séparées qui correspondent bien aux points d'ébullition des acides prévus par la méthode de DUCLAUX. Les dernières fractions correspondant à l'acide iso-valérianique et au corps signalé plus haut comme à peine acide sont réunies et traitées par la lessive de soude : celle-ci sature l'acidité du mélange et laisse intacte l'huile neutre qui se réunit à la surface. Une agitation avec l'éther dans une ampoule à décantation enlève ce corps neutre qui est récupéré à part par distillation de l'éther et laisse la solution des sels de soude. Cette solution est ensuite décomposée par l'acide phosphorique et le tout est agité avec de l'éther qui enlève les acides, puis les cède par distillation. Le liquide acide, maintenant incolore, à nouveau chauffé dans un ballon de LADENBURG avec les précautions d'usage, distille entièrement à 176°. Le traitement à la soude a donc séparé un corps neutre. Celui-ci (probablement l'huile qui surnageait à la surface du distillat lors du traitement de l'extrait étheré) est insaponifiable par la soude, même après un chauffage prolongé.

La très faible fraction correspondant à l'acide propionique ne nous a pas permis d'opérer des réactions

chimiques certaines. Pour obtenir une quantité plus importante, il eût fallu traiter plusieurs kilos d'extrait éthéré, ce qui nécessite un temps fort long étant données la lenteur de l'épuisement lui-même et la petite taille des appareils de laboratoire.

Les déterminations réfractométriques ne pouvaient fournir une preuve suffisante, étant donnée la similitude des indices des acides en question, allant parfois à la troisième décimale. L'acide propionique n'a donc pu être déterminé autrement que par son point d'ébullition 141° et par la méthode de DUCLAUX.

En revanche, dans leurs fractions respectives, qui étaient beaucoup plus abondantes, les autres acides ont été caractérisés par les réactions ou dosages suivants.

Acide formique. — La solution de l'acide réduit l'azotate d'argent et il se forme un miroir d'argent réduit.

Réduction du bichlorure de mercure en chlorure mercurieux et, par un chauffage plus prolongé, en mercure métallique. Dans la solution du sel neutre, le perchlorure de fer développe une coloration rouge sang; le sel sec, traité par l'acide sulfurique dans un tube à essais, dégage de l'oxyde de carbone qui brûle avec une flamme bleue.

L'acide libre possède une odeur piquante.

Il bout à 99° .

L'acide acétique accompagnant l'acide formique et ayant plusieurs réactions semblables, après caractérisation de chacun dans leurs fractions respectives, ces acides sont traités par la litharge à chaud. Le liquide obtenu, devenu alcalin est filtré, évaporé et repris par l'alcool qui dissout l'acétate de plomb et laisse le formiate insoluble. Le formiate de plomb est soigneusement lavé à l'alcool et, une fois séché à l'étuve, il est soumis à un dosage de plomb à l'état de sulfate de plomb. La matière mise en œuvre contient 70 % de plomb (teneur théorique du formiate de plomb : 69,6 % de plomb).

Acide acétique. — Le plomb est dosé à l'état de sulfate dans le sel précédemment dissous par l'alcool : résultat positif.

L'odeur de l'acide est piquante.

Point d'ébullition : 119° .

Le sel alcalin chauffé avec de l'anhydride arsénieux dégage l'odeur d'oxyde de cacodyle ; chauffé avec l'alcool et l'acide sulfurique concentré, il dégage une odeur d'éther acétique.

Coloration rouge sang par le perchlorure de fer.

Acide butyrique normal. — Le perchlorure de fer provoque, dans la solution du sel neutre, un abondant précipité floconneux jaune brunâtre soluble dans un excès de réactif.

L'acétate neutre de Cu provoque, dans la solution concentrée, un précipité cristallin.

L'acide libre possède une odeur désagréable.

Oxydé par le permanganate de K, il donne de l'acide succinique reconnaissable à ses réactions propres.

Transformé en sel de calcium, celui-ci est plus soluble à froid qu'à chaud.

Point d'ébullition : 163° .

Acide iso-valérianique. — Dans la solution du sel neutre, le perchlorure de fer produit un précipité jaunâtre pulvérulent et soluble dans un excès.

L'acétate de cuivre neutre provoque, dans les solutions concentrées, la formation de gouttelettes huileuses qui ne deviennent cristallines qu'après quelque temps.

L'acide libre a une odeur caractéristique ; son point d'ébullition est 176° .

Connaissant déjà l'existence d'acide succinique dans la Digitale, la présence simultanée d'acide butyrique est à noter.

Quoi qu'il en soit, on voit que le corps anciennement connu sous le nom d'« acide antirrhinique » n'est pas seulement un corps unique auquel aurait été attribué un

nom fantaisiste, mais un mélange des acides iso-valérianique, butyrique, propionique, acétique et formique.

Ces acides se trouvent réunis ou séparés dans un très grand nombre de plantes. Nous avons cité les auteurs qui avaient reconnu la présence d'un corps plus ou moins semblable à l'acide antirrhinique dans *Gratiola officinalis* L., *Digitalis lutea* L., *Linaria vulgaris* Mill.

L'acide formique existe dans presque toute les familles végétales; la réunion de plusieurs de ces cinq corps, tout en étant moins fréquente, se trouve cependant souvent dans la composition des végétaux, comme par exemple dans :

Viburnum Opulus L. (acétique, valérianique);

Chrysanthemum roseum Weber et Mohr (formique, acétique, propionique);

Lippia citriodora Kunth (formique, butyrique, valérianique);

Hancornia speciosa Müll. Arg. (formique, acétique, butyrique, propionique);

Rhododendron ferrugineum L. (formique, acétique, butyrique);

Anamirta paniculata Colebr. (formique, acétique, butyrique);

Ginkgo biloba L. (formique, acétique, propionique, butyrique, valérianique).

L'acide succinique s'y trouve souvent associé.

BRUNNER et CHUARD (1) disent avoir trouvé de l'acide formique dans le raisin, en plus grande quantité dans le raisin un peu vert que dans le raisin un peu mûr : ceci s'accorde bien avec le fait constaté plus haut de la plus grande abondance d'acide formique dans la Digitale stabilisée que dans la Digitale séchée à l'air.

Ces mêmes auteurs avaient exposé une théorie fort intéressante de l'assimilation chez les végétaux basée

(1) BRUNNER et CHUARD. — *Bull. Soc. Vaud., Sc. Nat.*, XXII, n° 94, p. 162-169.

sur la présence d'acide glyoxylique dans un grand nombre de plantes examinées par eux.

Nous nous sommes proposés de rechercher l'acide glyoxylique dans la Digitale afin de pouvoir, au cas où il s'y trouverait, comparer la série des acides déjà trouvés dans cette plante avec celle, théorique, dont les acides sont supposés par BRUNNER et CHUARD être les stades successifs de l'assimilation. Mais ayant voulu nous documenter plus avant sur l'acide glyoxylique, nous nous sommes aperçus que les auteurs avaient pris comme caractéristique de cet acide une réaction qu'il n'est pas seul à donner, et qu'ils avaient fait toutes leurs expériences en se basant sur la non entraînabilité de l'acide par la vapeur d'eau, alors que dans le Traité de chimie organique de Ar. GAUTIER et M. DELÉPINE, on trouve que l'acide glyoxylique est, au contraire, entraîné facilement et sans altération.

Ce fait méritait d'être signalé.

Cependant, comme il est admis que l'assimilation de la plante se fait par une série de réductions, le fait de la présence dans la Digitale des acides formique, succinique, butyrique, etc., est intéressant à constater, car les pages précédentes ont montré que l'acide formique diminue, en effet, par la dessiccation et que l'acide succinique diminue par la même cause, en même temps que l'acide butyrique augmente, affirmant ainsi les modifications profondes qui se produisent au cours de la dessiccation à l'air, et d'où résultent en partie les divergences de conclusions des auteurs s'étant occupés de la composition chimique de la Digitale.

Le matériel d'extraction, suivant les conditions extérieures au moment de la cueillette, la rapidité de la dessiccation, les conditions de séchage, l'état hygrométrique, etc., est dans un état différent; la stabilisation, dans un temps aussi rapproché que possible de la récolte, est seule capable de donner une masse homogène et, partant, un matériel stable assurant aux expériences une rigueur véritablement scientifique.

CHAPITRE IV

L'acide caféique

A propos de l'acide succinique (1), nous avons dit à la suite de quelles opérations, faites dans le but d'identifier l'acide digitalique, nous nous étions trouvés en face d'une solution donnant les réactions d'un tanin différent de l'acide gallique et qui nous avait paru mériter une étude spéciale.

Cette solution précipitait par l'acétate de zinc ammoniacal, ce qui a conduit à l'opération suivante :

L'intrait dissous dans l'eau et alcalinisé par l'ammoniaque est traité par l'acétate de zinc jusqu'à cessation de précipité; celui-ci est recueilli et lavé soigneusement. Le précipité supposé de tannate de zinc est décomposé par l'acide oxalique sans excès; l'oxalate de zinc est séparé et le tanin passe en solution qui est évaporée. Le résidu est repris par l'alcool méthylique, dans lequel il est très soluble; l'addition d'éther à cette solution méthylique provoque la formation d'un précipité floconneux qui se dépose. Le mélange alcool-éther surnageant est clair; évaporé, il donne un résidu présentant les mêmes réactions que la solution dont il a été question plus haut (page 38); ces réactions sont les suivantes :

Acidité au tournesol;

Réduction de la liqueur de FEHLING;

Précipitation des sels de *strychnine* et de *quinine*;

Précipitation de l'alun de fer en noir verdâtre;

Précipitation des sels de plomb en jaune, des sels d'urane en rouge et des sels de zinc;

(1) Voir II^e partie, chapitre I, page 38.

Précipitation par l'eau de brome, par l'eau de baryte;
Coloration en jaune vif par l'eau de chaux et tous les alcalis;

Coloration rouge par chauffage avec l'acide sulfurique sur une soucoupe;

Coloration par le perchlorure de fer en vert gazon passant au rouge par addition de quelques gouttes d'une solution de carbonate de soude;

Réduction des sels de mercure au maximum;

Réduction de l'azotate d'argent;

Sans réaction sur les sels de cobalt, de platine, ni sur le *cyanure de potassium*, ni sur le *chlorure de calcium*;

Sans action sur l'*émétique*, ni sur la gélatine;

Aucune coloration par contact prolongé avec le carbonate de chaux.

Ces réactions éliminent l'acide gallique et font penser plutôt à l'acide chlorogénique. Voulant préciser ce point, on constata que le précipité produit par l'éther dans la solution méthylique, examiné à part, se présente, non comme une impureté, mais comme un corps ayant toutes les propriétés énoncées ci-dessus, et il apparaît que le mélange alcool-éther sur le résidu duquel les réactions avaient été faites, n'a donné celles-ci que parce qu'il contenait de la matière non complètement précipitée.

En effet, le résidu de ce mélange alcool-éther, repris par l'alcool méthylique, précipite à nouveau par l'éther, et ainsi plusieurs fois de suite; lorsque plus rien ne précipite, le mélange évaporé ne laisse que quelques cristaux d'acide succinique.

Dans le but d'obtenir d'une façon plus pratique des quantités importantes de ce corps, l'intrait est traité directement par l'alcool méthylique, qui se colore fortement en brun. Cet alcool est additionné ensuite d'éther anhydre qui produit un précipité floconneux, lequel est bien lavé à l'éther et se centrifuge facilement. Le liquide clair est décanté puis remplacé par de l'éther sec, afin de bien déshydrater le précipité; en effet, celui-ci est extrêmement hygroscopique. Le précipité recueilli est

placé dans une capsule de verre et immédiatement porté au B.-M. bouillant : il se boursoufle, et en l'agitant vivement avec une baguette de verre il se transforme en une masse poreuse, sèche, qui s'écrase facilement en une poudre jaune claire, se conservant bien dans un tube sec bien bouché..

Dans cet état, cette poudre est cristalline au microscope, mais sa solution aqueuse, qui mousse très fort, évaporée, ne donne qu'un enduit pâteux dans lequel se trouvent des cristaux de chlorure de sodium; même préparée comme il vient d'être dit, la poudre cristalline ne peut rester longtemps à l'air sans devenir déliquescente. L'infusion de la plante sèche, stabilisée ou non, directement dans l'alcool méthylique, précipite également par l'éther.

Les essais suivants sont pratiqués sur la solution aqueuse du tanin à déterminer :

Un volume connu est titré par la liqueur de Fehling, dont 4 cmc. sont réduits par 9 cmc. du liquide. Après hydrolyse par l'acide sulfurique dilué, au B.-M. pendant deux heures, il a suffi de 3 cmc. pour réduire la même quantité de liqueur cupropotassique.

Un volume connu est traité par la lessive de potasse concentrée, au B.-M. bouillant; le liquide obtenu, jaune foncé, est saturé par l'acide sulfurique et épuisé plusieurs fois par l'éther, qui laisse à la distillation un corps cristallisé fondant très haut et donnant par le perchlorure de fer une coloration verte, qui passe au bleu puis au rouge par addition de carbonate de soude.

La solution aqueuse est précipitée par l'acétate de plomb; le précipité jaune vert est lavé longuement, puis décomposé par l'hydrogène sulfuré, au sein de l'eau, qui est ensuite filtrée bouillante et décolorée par le noir. L'évaporation de cette solution donne des cristaux présentant la même forme et les mêmes caractères que ceux obtenus par l'hydrolyse à la potasse; le point de fusion est identique.

Les réactions du tanin citées plus haut semblent bien indiquer l'acide chlorogénique : si cette supposition est

fondée, on doit obtenir, par dédoublement de ce corps, les *acides quinique et caféique*. Comme, d'autre part, le chauffage avec la potasse a fait dégager de fortes vapeurs ammoniacales, peut-être pas dues uniquement à la décomposition des matières albuminoïdes, il est intéressant de se demander s'il n'existerait pas, dans l'intrait, un chlorogénate d'ammoniaque ou même un chlorogénate double d'ammoniaque et de glucoside ? Mais comme le tanin préparé par précipitation éthérée de sa solution alcoolique se montre physiologiquement inactif, il faudrait supposer qu'il existe aussi de l'acide chlorogénique libre et que le traitement à la potasse dédouble cet acide libre et aussi l'acide combiné, mais en détruisant les glucosides.

La recherche de l'acide caféique s'impose donc :

A. — *Dans l'Intrait :*

1) Extraction : Pour cela, un poids connu d'intrait mis dans un ballon est additionné de son poids de lessive de soude à 36° B^é et de la quantité d'eau nécessaire pour que la masse soit assez fluide. On porte le tout au B.-M. bouillant et on laisse chauffer plusieurs heures : il se dégage des vapeurs alcalines au tournesol nettement décomposables à l'odorat en « odeur aminée » et « odeur ammoniacale ». Le tout est ensuite saturé après refroidissement aussi exactement que possible par l'acide sulfurique ordinaire, par petites portions bien entendu, car la mousse se forme, abondante, à chaque addition. Une fois la réaction terminée, on ajoute de l'éther en grande quantité; celui-ci, après agitation, séparation dans une ampoule à décanter et filtration sur du sulfate de soude anhydre est distillé au B.-M.

2) Cristallisation : Le résidu de la distillation consiste en cristaux assez nets colorés en jaune et en vert, qui sont repris par l'eau bouillante (car ils sont très peu solubles dans l'eau froide) et traités par le noir. La solution filtrée abandonne, après un début d'évaporation et refroidissement, une masse cristalline brune qu'on recueille sur une plaque de Witt. Cette masse, reprise une deuxiè-

mé, puis une troisième fois par l'eau bouillante et le noir, finit par devenir jaune clair et bien cristallisée; il ne semble pas qu'elle puisse devenir blanche. (Après chaque filtration des solutions traitées au noir, il faut laver le filtre avec un peu d'alcool méthylique dans lequel le produit est très soluble; en effet, le léger refroidissement de l'eau dans le filtre suffit à faire cristalliser là une quantité non négligeable.)

3) Récupération des eaux-mères : Lors des recristallisations successives, les eaux-mères des cristaux précipitent abondamment par l'acétate de plomb. Ce précipité filtré et lavé est décomposé soit par l'hydrogène sulfuré, soit par l'acide sulfurique, et la solution, séparée du sulfure ou du sulfate de plomb, est agitée avec de l'éther qui, par distillation, donne une nouvelle quantité de cristaux analogues à ceux obtenus précédemment.

Le rendement obtenu (encore brut) est de 1,45 % d'intrait; les mêmes opérations sont faites avec la potasse et le rendement est de 1,69 %; le corps obtenu est aussi plus propre. Un intrait actif, toutes choses égales d'ailleurs, a donné un rendement de 3 %.

Les cristaux préparés sont réunis et mis de côté; leur caractérisation se fera lorsque leur quantité aura augmenté (1).

Nous avons dit plus haut que le macéré de Digitale sèche dans l'alcool méthylique, précipite également par l'éther; il était donc intéressant de savoir si, en partant de là, on arriverait au même produit qu'en partant de l'intrait;

B. — Dans la Digitale sèche :

250 gr. de feuilles sèches de Digitale d'Auvergne sont arrosées avec 250 cmc. de lessive de potasse à 36° B^e et 300 cmc. d'eau. On porte au B.-M. plusieurs heures, en

(1) Bien qu'il soit naturel de donner les caractères d'un corps que l'on vient de préparer, nous préférons le faire plus loin, après avoir décrit les différents modes de recherche du même produit. Nous pensons qu'il est plus clair pour cet exposé de décrire les opérations dans leur ordre chronologique.

renouvelant l'eau évaporée, le tout est ensuite passé à la presse; le liquide, qui passe coloré en brun rouge, est traité par l'acide sulfurique et l'éther comme précédemment. Le dépôt cristallisé brut représente un rendement de 1,86 par kilo de feuilles sèches et a les mêmes caractères que celui retiré de l'intrait.

C. — *Recherche de l'acide caféique libre :*

Le corps isolé et considéré par anticipation comme de l'acide caféique, est soluble dans l'éther. Pour savoir si cet acide existe à l'état libre dans l'intrait, donc dans la plante fraîche, on peut se servir de l'extrait éthéré provenant du lavage de l'intrait. Cet extrait traité par la potasse, etc., suivant le mode habituel, ne donna, dans les mêmes conditions, qu'un résidu huileux jaune qui cristallisa au bout de quinze jours en aiguilles très longues, très fines et groupées en rosettes. Ce corps est très acide, se dissout dans les alcalis d'où il précipite en blanc jaunâtre par l'acide sulfurique. Nous n'avons pas eu le loisir de le déterminer, mais il est probable qu'il s'agit là d'un acide gras ordinaire : il sera facile de le préciser. Toujours est-il que l'acide cherché n'a pas été trouvé à l'état libre.

Les extractions précédentes, faites dans l'espoir qu'elles fourniraient de l'acide caféique, ayant donné un corps cristallisé, semblaient bien prouver la présence de cet acide dans la plante. En effet, ses caractères confirment cette manière de voir.

D. — *Caractérisation de l'acide caféique.*

Les cristaux obtenus par évaporation de leur solution méthylique sont assez gros pour être vus à l'œil nu; ils sont acides au tournesol, à peu près insolubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau bouillante; la solution bouillante a une odeur agréable d'eugénol pour les uns, de gaiaccol pour les autres.

La solution aqueuse se colore en vert gazon par le

perchlorure de fer, puis en rouge par le carbonate de soude; la solution alcaline est jaune.

Les cristaux se dissolvent dans la pyridine aqueuse sans la colorer, l'addition de potasse développe une teinte jaune très vive.

En saturant par le carbonate de chaux la solution aqueuse, on obtient un sel soluble acide; après filtration et addition d'eau de baryte, le sel devient insoluble et cristallise.

L'acétate d'urane précipite en rouge et l'acétate de plomb en jaune citron.

Aucune déviation au polarimètre.

Un titrage à la soude déci-normale est tenté sur la solution méthylique de l'acide; l'excès de soude est titré par l'acide chlorhydrique déci-normal; mais les indicateurs habituels, tournesol ou phtaléine, virent très mal ou pas du tout; la quantité de sodium trouvée est de 13 %, le caféate de sodium contenant théoriquement 11,3 %.

Un dosage de plomb, à l'état de sulfate, est fait sur le précipité obtenu par l'acétate de plomb. Le sulfate de plomb obtenu attribue à la matière mise en œuvre une teneur de 55,7 % de plomb (l'acide caféique peut former un sel basique contenant 55 % de plomb). Le point de fusion au bloc de MAQUENNE est assez difficile à prendre : à partir de 215°, la matière ne fond qu'au bout de quelques secondes et ainsi de suite jusqu'à 242°, qui est le point de fusion immédiat. Le point de fusion de l'acide caféique est d'ailleurs discuté : on trouve dans la littérature les points 185°, 190°, 195°, 196° et 213°. Plusieurs moyens de vérification ont été employés : lavage par les solvants neutres, recristallisation, dissolution dans l'éther et précipitation par la benzine; mais le point de fusion immédiat reste 242°.

On pouvait, dès lors, se demander si cet acide, dont les réactions correspondaient bien à l'acide caféique, n'était pas un isomère de celui-ci à point de fusion plus élevé. Nous avons fait, à partir du produit extrait de la Digitale, le dérivé acétylé et le dérivé méthylé.

Une quantité connue d'acide est additionnée de six fois son poids d'anhydride acétique et de la moitié de son poids d'acétate de soude fondu ; le tout est chauffé deux heures à reflux, on ajoute alors de l'eau pour transformer en acide acétique l'anhydride en excès et la solution, par refroidissement, laisse déposer des cristaux qui sont purifiés par les procédés ordinaires : le point de fusion est bien celui du dérivé diacétylé de l'acide caféique : 192° .

Les eaux-mères évaporées abandonnent des cristaux fondant moins haut : ces cristaux sont réacétylés et fondent cette fois à 192° .

Pour faire le dérivé méthylé, un poids connu d'acide caféique supposé, dissous dans la potasse, est traité par le sulfate de méthyle. Il se dépose des cristaux dont le point de fusion, après purification, correspond au point de fusion théorique.

Une preuve supplémentaire est fournie par la préparation de l'acide hydro-caféique :

Un gramme d'acide caféique est traité par deux grammes d'amalgame de sodium dans l'eau, à reflux, pendant une heure. Le liquide, qui était foncé, devient incolore (l'acide sulfurique qui décomposera le sel formé est introduit par le réfrigérant, car le produit est très altérable à l'air). Une fois la réaction opérée, on reprend par l'éther, qui, par distillation, laisse un résidu devenant blanc après plusieurs reprises par l'eau, suivies d'évaporations spontanées sous la cloche à vide. Le point de fusion du dérivé obtenu est le point théorique : $138-139^{\circ}$, de l'acide hydro-caféique.

Une nouvelle purification de l'acide, dans le but de préciser son point de fusion, est tentée en le traitant au B.M. à reflux par le chloroforme bouillant pendant une heure ; le chloroforme filtré et distillé laisse un résidu blanc parfaitement cristallisé. Le point de fusion de ce résidu était 169° ; il était facilement soluble dans l'eau et la solution précipitait en jaune l'azotate d'argent et l'acétate de plomb et se colorait en brun par le perchlorure de fer ; ces caractères sont ceux de l'acide férulique ou méthyl-caféique. (Plusieurs traitements au chloroforme furent nécessaires pour enlever tout l'acide

férulique.) Cette purification a donc permis de constater la présence de ce nouvel acide dans la Digitale.

L'acide caféique, traité par le chloroforme, fondant toujours à 242° , son point de fusion fut pris dans un tube de THIEL par chauffage dans la glycérine; cette fois, le point de fusion observé à plusieurs reprises fut 213° , point de fusion théorique de l'acide caféique.

Enfin, une combustion effectuée sur des cristaux obtenus au laboratoire donna les résultats suivants :

Prise d'essai	H ² O	CO ²
0 gr. 1525	0.0631	0.3340
ce qui correspond à :	C.....	59.70 %
	H.....	4.59 %

L'acide caféique C⁸H⁶O⁴ contient :

C.....	59.97 %
H.....	4.47 %

On peut donc considérer comme démontrée la présence d'acide caféique dans la Digitale.

E. — *Recherches des combinaisons de l'acide caféique*

Il est intéressant de savoir sous quelle forme l'acide caféique existe dans la plante. Les réactions exposées au début de ce chapitre nous ont fait penser à l'acide chlorogénique. La recherche de cet acide peut se ramener à celle de l'acide quinique qui en vient par dédoublement.

Recherche de l'acide quinique.

a) Le résidu de préparation de l'acide caféique non dissous par l'éther est saturé par le carbonate de chaux et filtré; le filtrat est traité par l'acétate neutre de cuivre qui produit un précipité, mais ce précipité décomposé ne donne pas d'acide quinique.

b) L'intrait est traité par de la potasse puis saturé par l'acide sulfurique et épuisé à l'éther; dans le résidu non enlevé par l'éther, l'alcool à 95° précipite le sulfate de potasse. On filtre et concentre en un sirop dans lequel

on ajoute de la chaux, puis on fait bouillir et on filtre au premier bouillon. Après évaporation, l'alcool ajouté produit un précipité qui est dissous dans l'eau acétique et traité par l'acétate de plomb. La liqueur filtrée donne, par le sous-acétate de plomb, un précipité qui est décomposé par H^2S et le filtrat est saturé par le carbonate de chaux; mais il ne se produit pas de quinate de chaux.

c) 50 grammes d'intrait sont traités par 50 grammes de potasse, puis par l'acide sulfurique et l'éther suivant le mode habituel. Le résidu non dissous par l'éther est additionné d'alcool qui précipite le sulfate de potasse, puis évaporé à sirop et saturé par l'oxyde de zinc; on filtre et on ajoute une forte quantité d'alcool à 95° qui doit précipiter du quinate de zinc qu'il suffit de décomposer. Là encore le résultat fut négatif.

Il semble donc qu'il faille renoncer à trouver l'acide quinique et, par conséquent, à considérer l'acide caféique comme combiné sous forme d'acide chlorogénique.

Nous avons cherché ensuite à savoir si l'acide caféique n'existerait pas à l'état d'acide quinoxannique, dédoublable en glucose et acide caféique. Le résultat fut négatif.

Nous nous sommes dès lors rendu compte que cette question constituait un nouveau sujet d'étude, et nous avons borné ce chapitre à la caractérisation des acides caféique et férulique, sans chercher à préciser l'état de leurs combinaisons dans la plante.

Cependant, l'hypothèse étant permise, on peut supposer que l'acide caféique existe à l'état de sel d'ammoniac par exemple ou à l'état de combinaison soit avec un sucre, soit avec des glucosides, ce qui présente un intérêt certain et mérite que cette recherche soit poursuivie.

CONCLUSIONS

Les recherches de P. MORIN tendaient à faire admettre, dans la Digitale, l'existence de deux acides : l'un solide, l'*acide digitalique*, l'autre liquide, l'*acide antirrhinique*. Ces deux acides ont été signalés ensuite par divers auteurs, probablement sans contrôle. Les noms donnés à ces acides étant purement empiriques, il était intéressant de chercher à les identifier avec des corps chimiques définis.

D'autre part, l'auteur américain L. KOLIPINSKI ayant publié une longue étude sur un composé dénommé par lui : acide digitalique, il convenait de vérifier également la nature de ce produit.

Enfin, nous avons cherché à déterminer le tanin de la Digitale, considéré par beaucoup comme de l'acide gallique.

De nos recherches personnelles exposées dans ce travail, il se dégage :

1° Que l'*acide digitalique* de MORIN est en réalité de l'*acide succinique*;

2° Que l'acide de KOLIPINSKI n'est qu'un mélange d'impuretés ne méritant pas de prendre place dans la liste des produits retirés de la Digitale;

3° Que l'*acide antirrhinique* est un mélange des acides *iso-valérianique*, *butyrique*, *propionique*, *acétique* et *formique*;

4° Que, dans la Digitale, existent de l'*acide férulique* et de l'*acide caféïque*, qui avaient été pris pour de l'acide gallique.

En résumé, nous croyons pouvoir affirmer : l'existence, dans la Digitale, de huit acides passés jusqu'ici inaperçus; l'identité de l'acide succinique et de l'acide digitalique; la présence des cinq acides gras dans l'acide antirrhinique; la nullité du produit de KOLIPINSKI en tant que corps défini; l'existence, à côté de l'acide férulique, d'acide caféique en quantité plus élevée que dans le Café.

Les dosages et essais comparatifs sur la plante sèche et stabilisée nous ont permis, une fois de plus, de constater le rôle nuisible des actions fermentaires pendant la dessiccation, ce qui plaide bien en faveur de l'emploi des produits stabilisés, tels que les intraits, chaque fois qu'on veut étudier avec précision et sans risques d'erreur la composition chimique d'une plante, puisque ce matériel d'études permet la recherche à n'importe quelle époque de l'année, et qu'on se trouve de plus en présence d'une matière première stable et concentrée.

Les résultats apportés par ce travail éclairent seulement une partie de la grande question de la composition de la Digitale; mais nous espérons que quelques contributions modestes comme celle-ci faciliteront la tâche des chimistes spécialisés, dont les investigations doivent, dorénavant, s'orienter vers le complexe glucosidique.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
Em. PERROT.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ARNAUD. — Recherches sur la digitaline cristallisée. *C. R. Ac. Sc.*, Paris, 1889, **109**, p. 679-681.
- BERTRAND (G.). — (Voir PHISALIX et —).
- BIBRON. — (Voir DUMÉRIL et —).
- BONJEAN (J.). — Essais de toxicologie et de chimie pharmaceutique sur la Digitale. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1843, 3^e série, **4**, p. 21-26.
- BRAULT et POGGIALE. — Examen chimique de la Digitale pourprée... *Journ. de Pharm.*, 1835, 2^e s., **21**, p. 130-134.
- BRUNNER (H.) et CHUARD (E.). — Sur la présence de l'acide glyoxylique dans les végétaux. *Bull. Soc. Vaud. Sc. Nat.*, **22**, n° 94, p. 162-169.
- CALMELS (G.). — Sur le venin des Batraciens. *C. R. Ac. Sc.*, 1894, **98**, p. 536-539.
- CHEVALIER (A.) et RICHARD (A.). — Dictionnaire des Drogues simples et composées. Paris-Bruxelles, 1827, **II**, p. 217.
- CHUARD (E.). — (Voir BRUNNER (H.) et —).
- CLOETTA (M.). — Die Darstellung und chemische Zusammensetzung der aktiven Substanzen aus den Digitalisblättern... *Arch. f. experim. Path. und Pharmacol.*, 1926, **112**, p. 261-342.
- CLOËZ (S.). — (Voir GRATIOLET (P.) et —).
- DEJEAN (Em.). — Etude pharmaco-chimique comparée sur la digitale sauvage, la digitale cultivée et les digitalines. *Thèse Doct. Pharm.*, Montpellier, 1908.
- DELAMAZIÈRE. — Observations sur le venin de crapaud. *Journ. de Méd., Chirur. et Pharm.*, 1761, **15**, p. 220.

DULONG. — Extrait d'un mémoire sur la matière amère de la Digitale pourprée. *Journ. de Pharm.*, 1827, 2^e s., **13**, p. 379-383.

DUMÉNIL (D.). — Ueber ein angekündigtes Alkaloid der *Digitalis purpurea*. TROMMSDORFF's *N. Journ. f. Pharm.*, 1827, **14**, 2^e part., p. 277-278.

DUMÉRIL et BIBRON. — Erpétologie générale, ou Histoire naturelle complète des Reptiles. Paris, 1834, **1**, p. 205.

FAUST (E. S.). — Ueber Bufonin und Bufotalin, die wirkamen Bestandtheile des Krötenhautdrüsensecretes. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1901, **47**, p. 278-310.

FLÜCKIGER (F. A.). — Pharmakognosie des Pflanchenreiches. 3^e éd., Berlin, 1891, p. 674.

FORNARA (D.). — Sur les effets physiologiques du venin de crapaud. *Journ. de Thérap. de GUBLER*, 1877, **4**, p. 929-938.

FUCHS (L.). — Historia Stirpium... Basileæ, 1542, Cap. CCCXLII, p. 892.

GRATIOLET (P.) et CLOËZ (S.). — Note sur les propriétés vénéneuses de l'humeur... du Crapaud commun. *C. R. Ac. Sc.*, 1851, **32**, p. 592-595.

GRATIOLET (P.) et CLOËZ (S.). — Nouvelles observations sur le venin contenu dans les pustules cutanées des Batraciens. *C. R. Ac. Sc.*, mai 1852, **34**, p. 729-731.

HAASE. — De Digitali purpurea. Thèse, Leipzig, 1812.

HENRY (A.). — Sur le suc de Digitale pourprée. *Journ. de Pharm. du Midi*, 1837, **4**, p. 306-314.

Histoire des Drogues et Epiceries. MDCXIX, p. 160.

HOMOLLE et QUÉVENNE (T.-A.). — Mémoire sur la Digitale et la Digitaline. Paris, 1854, p. 70.

JOHNSON (J. W. S.). — « Experimenta magistri Nicolai ». *Bull. Soc. Franç. d'Hist. de la Méd.*, mai 1911, **10**, n^o 6, p. 272 et 280-81.

KOLIPINSKI (L.). — On digitalic acid. *Interstate medical Journ.* St-Louis, 1913, **20**, p. 1117-1142.

LACÉPÈDE. — In Dictionnaire des Sciences médicales. Paris, 1813, **7**, p. 320.

- LAURENTIUS (J.-N.). — Specimen medicum, exhibens synopsis reptilium. Vienne, 1768, p. 113-133.
- LE CLERC. — La Médecine aisée. Paris, MDCXCVI, p. 41.
- LE ROYER (Aug.). — *Biblioth. univ. de Genève*, 1824, **26**, p. 102.
- LE ROYER (Aug.). — *Schweiggers Journ. f. Chem. u. Phys.*, 1824, **42**, p. 110-115.
- MARCHAND (Eug.). — Faits pour servir à l'histoire chimique de la Gratiolle. *Journ. de Chim. médic.*, 1845, **21**, p. 517-522.
- MEYLINK. — Ueber das Digitalin. *Buchner Repertorium f. Pharm.*, 1828, **28**, p. 237-245.
- MORIN (P.-L.). — Recherches sur la digitale pourprée. *Société médicale de Genève*, 1844 et *Journ. de Pharm. et Chimie*, 1845, 3^e s., **7**, p. 294-301.
- NATIVELLE (C. A.). — Sur la digitaline. *Mémoire à la Soc. de Pharm.*, Paris, 1844, p. 5.
- PARÉ (A.). — Œuvres, 1575, Liv. 21, ch. 31, p. 773.
- PELLETIER. — *Journ. de Méd., Chir. et Pharm.*, Paris, 1817, **40**, p. 75.
- PHISALIX et BERTRAND (G.). — Recherches sur la toxicité du sang du crapaud commun. Contribution à l'étude des sécrétions internes des glandes à venin. *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, Paris, 1893, 5^e s., **5**, p. 511.
- PLINE. — Histoire naturelle. Lib. XXXII, 50.
- POGGIALE. — (Voir BRAULT.)
- POUCHET (G.). — Art. « Digitale », in Dictionnaire de Physiologie de Ch. RICHET, Paris, 1898, V, p. 3 et 4.
- QUÉVENNE (T. A.). — (Voir HOMOLLE.)
- RADIG (E.). — Das neueste... der Pharm., Wier, 1834, **2**, p. 136-149.
- RICHARD. — (Voir CHEVALIER.)
- SAVERY (T. J.). — On a hitherto unnoticed constituent of Tobacco. *Pharm. Journ.*, 1884, 3^e s., **14**, p. 754.
- SHARP (G.). — Is digitalic acid the active principle of Digitalis plant? *Pharm. Journ.*, 1914, 4^e s., **38**, p. 360.

- SMITH. — *Northwest Druggist*, 1914, **15**, p. 13.
- STEPHENSON (T.). — Note on digitalic acid. *Pharm. Journ.*, 1914, 4^e s., **38**, p. 165.
- TRAGUS. — De stirpium. Argentorati, 1552, p. 888-889.
- TROMMSDORFF (J. B.). — Ueber das Digitalin. *Arch. der Pharm.*, 1837, 2^e s., **10**, p. 113-124.
- VAUQUELIN. — Analyse de la Gratiole. *Ann. de Chimie*, 1809, 2^e s., **72**, p. 195.
- VULPIAN. — Sur le venin du crapaud commun, *C. R. et Mém. Soc. Biol.*, 1854, 2^e s., **1**, p. 133-138.
- WALZ (G. F.). — Beitrag zur chemischen Kenntniss der Scrofularineen. *Jahrb. f. prakt. Pharm.*, 1850, **21**, p. 29-46.
- WALZ (G. F.). — Ueber das riechende Princip der Digitalis purpurea. *Jahrb. f. prakt. Pharm.*, 1852, **24**, p. 86-88.
- WALZ (G. F.). — Weiterer Beitrag zur Kenntniss der Scrofularineen, Digitalis lutea, *Neues Jahrb. f. Pharm.*, 1857, **8**, p. 322-324.
- WELDING (W. J.). — *Journ. of the Philadelphia College of Pharm.*, 1833, **5**, p. 89.
- WELDING (W. J.). — Remarques sur la Digitale. *Journ. de Pharm.*, 1834, 2^e s., **20**, p. 98-100.
- WIELAND (H.). et ALLES (R.). — Ueber den Giftstoff der Kröte. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1922, **55**, p. 1789-1798.
- WINDAUS (A.). — *Nachrichten des Gesellsch. der Wissenschaften zu Göttingen, Mathemat. Physikalische Klasse*, séance du 20 juillet 1928.
- ZWENGER (C.). — Ueber Chelidoninsäure, eine neue Säure aus Chelidonium majus, *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1860, **114**, p. 350-354.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	1
PREMIÈRE PARTIE. — Historique.	
I. — <i>La peau de Crapaud comme médicament cardiaque</i>	3
II. — <i>La Digitale</i>	9
A/ Histoire de l'acide digitalique.....	14
B/ Histoire de l'acide antirrhinique.....	23
C/ Histoire de l'acide galique.....	28
DEUXIÈME PARTIE. — Recherches sur les acides de la Digitale.	
<i>Chapitre premier.</i> — Acide digitalique de MORIN..	32
<i>Chapitre II.</i> — Acide digitalique de KOLIPINSKI...	43
<i>Chapitre III.</i> — Acide antirrhinique.....	50
<i>Chapitre IV.</i> — Acide caféique.....	69
CONCLUSIONS.....	79
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	81

IMP. MODERNE — ST-ÉTIENNE
